

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Tecartus $0,4-2 \times 10^8$ celic disperzija za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Zdravilo Tecartus (breksukabtagen avtolevcel) je gensko spremenjeno zdravilo na podlagi avtolognih celic, ki vsebuje T-celice, transducirane *ex vivo* z retrovirusnim vektorjem, ki izraža himerni antigenski receptor (CAR - chimeric antigen receptor) anti-CD19, sestavljen iz mišjega enoverižnega variabilnega fragmenta (scFv - single chain variable fragment) anti-CD19, povezanega s kostimulativno domeno CD28 in signalno domeno CD3-zeta.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

Limfom plaščnih celic

Ena infuzijska vreča zdravila Tecartus, specifična za bolnika, vsebuje breksukabtagen avtolevcel v od serije odvisni koncentraciji avtolognih celic T, ki so gensko spremenjene za izražanje himernega antigeneskega receptorja anti-CD19 (CAR-pozitivne viabilne T-celice). Zdravilo je pakirano v eni infuzijski vreči, ki vsebuje celično disperzijo za infundiranje ciljnega odmerka 2×10^6 pozitivnih viabilnih T-celic/kg telesne mase (razpon: $1 \times 10^6-2 \times 10^6$ celic/kg), z največ 2×10^8 anti-CD19 CAR-pozitivnih viabilnih T-celic, suspendiranih v raztopini Cryostor CS10.

Ena infuzijska vreča vsebuje približno 68 ml disperzije za infundiranje.

Akutna limfoblastna levkemija

Ena infuzijska vreča zdravila Tecartus, specifična za bolnika, vsebuje breksukabtagen avtolevcel v od serije odvisni koncentraciji avtolognih celic T, ki so gensko spremenjene za izražanje himernega antigeneskega receptorja anti-CD19 (CAR-pozitivne viabilne T-celice). Zdravilo je pakirano v eni infuzijski vreči, ki vsebuje celično disperzijo za infundiranje ciljnega odmerka 1×10^6 anti-CD19 CAR-pozitivnih viabilnih T-celic/kg telesne mase, z največ 1×10^8 anti-CD19 CAR-pozitivnih viabilnih T-celic, suspendiranih v raztopini Cryostor CS10.

Ena infuzijska vreča vsebuje približno 68 ml disperzije za infundiranje.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 300 mg natrija.

En odmerek vsebuje 0,05 ml dimetilsulfoksida (DMSO) na ml zdravila Tecartus.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za infundiranje

Bistra do motna, bela do rdeča disperzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Limfom plaščnih celic

Zdravilo Tecartus je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim limfomom plaščnih celic (MCL - mantle cell lymphoma), ki so se predhodno zdravili z eno ali več linijami sistemskega zdravljenja, vključno z zaviralcem Brutonove tirozin kinaze (BTK).

Akutna limfoblastna levkemija

Zdravilo Tecartus je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov, starih 26 let in več, s ponovljeno ali neodzivno akutno limfoblastno levkemijo (ALL) prekurzorjev B-celic.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Tecartus mora v usposobljenem terapevtskem centru dajati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem hematoloških malignih obolenj in je usposobljen za dajanje zdravila in obravnavo bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tecartus. Pred infundiranjem mora biti na voljo vsaj 1 odmerek tocilizumaba za uporabo v primeru sindroma sproščanja citokinov (CRS - cytokine release syndrome) in oprema za ukrepanje v nujnih primerih. Usposobljen zdravstveni center mora imeti dostop do dodatnega odmerka tocilizumaba v 8 urah od vsakega predhodnega odmerka. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu zdravil Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency shortage catalogue), morajo biti pred infundiranjem namesto tocilizumaba na voljo ustrezni drugi ukrepi za zdravljenje CRS.

Odmerjanje

Zdravilo Tecartus je namenjeno samo za avtologno uporabo (glejte poglavje 4.4).

Limfom plaščnih celic

Zdravljenje sestavlja enkratni odmerek zdravila Tecartus za infundiranje, ki vsebuje disperzijo za infundiranje CAR-pozitivnih viabilnih T-celic v enem vsebniku. Ciljni odmerek je 2×10^6 CAR-pozitivnih viabilnih T-celic na kg telesne mase (razpon: 1×10^6 – 2×10^6 celic/kg) z največ 2×10^8 CAR-pozitivnih viabilnih T-celic za bolnike s 100 kg in več.

Infundiranje zdravila Tecartus za bolnike z MCL se priporoča od 3 do 14 dni po zaključku limfodeplecijske kemoterapije. Pred začetkom režima za limfodeplecijo je treba potrditi, da je zdravilo na voljo.

Predzdravljenje (limfodeplecijska kemoterapija) za bolnike z MCL

- Pred infundiranjem zdravila Tecartus mora bolnik prejeti režim limfodeplecijske kemoterapije, sestavljen iz ciklofosfamida 500 mg/m^2 in fludarabina 30 mg/m^2 . Priporočeni dnevi so 5., 4. in 3. dan pred infundiranjem zdravila Tecartus.

Akutna limfoblastna levkemija

Zdravljenje sestavlja enkratni odmerek zdravila Tecartus za infundiranje, ki vsebuje disperzijo za infundiranje CAR-pozitivnih viabilnih T-celic v enem vsebniku. Ciljni odmerek je 1×10^6 CAR-pozitivnih viabilnih T-celic na kg telesne mase, z največ 1×10^8 CAR-pozitivnih viabilnih T-celic za bolnike s 100 kg in več.

Infundiranje zdravila Tecartus za vse bolnike z ALL se priporoča od 2 do 14 dni po zaključku limfodeplecijske kemoterapije. Pred začetkom režima za limfodeplecijo je treba potrditi, da je zdravilo na voljo.

Predzdravljenje (limfodeplecijska kemoterapija) za bolnike z ALL

Pred infundiranjem zdravila Tecartus mora bolnik prejeti 60-minutni režim limfodeplecijske kemoterapije, sestavljen iz ciklofosfamida 900 mg/m². To je priporočeno na 2. dan pred infundiranjem zdravila Tecartus. Pred infundiranjem zdravila Tecartus mora bolnik prejeti 30-minutno infuzijo fludarabina 25 mg/m². Priporočeni dnevi so 4., 3. in 2. dan pred infundiranjem zdravila Tecartus.

Limfom plaščnih celic in akutna limfoblastna levkemija

Premedikacija

- Za zmanjšanje morebitne akutne reakcije na infundiranje se priporoča premedikacija bolnika s paracetamolom od 500 do 1.000 mg peroralno in difenhidramina od 12,5 do 25 mg intravensko ali peroralno (ali enakovredno) približno 1 uro pred infundiranjem.
- Profilaktične uporabe sistemskih kortikosteroidov se ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Spremljanje pred infundiranjem

- Pri nekaterih ogroženih skupinah bolnikov je morda indiciran odlog infuzije zdravila Tecartus (glejte poglavje 4.4 – Razlogi za odložitev zdravljenja).

Spremljanje po infundiranju

- Bolnike je treba prvih 10 dni po infundiranju vsak dan spremljati glede znakov in simptomov morebitnega CRS, nevroloških dogodkov in drugih toksičnosti. Zdravnik naj razmisli o hospitalizaciji prvih 10 dni po infundiranju ali ob prvih znakih/simptomih CRS in/ali nevroloških dogodkov.
- Po prvih 10 dneh po infundiranju je treba bolnika spremljati po presoji zdravnika.
- Bolnikom je treba naročiti, da naj se vsaj 4 tedne po infundiranju zadržujejo blizu usposobljene klinične ustanove (tako da se lahko v 2 urah vrnejo na to mesto).

Posebne populacije

Starejši

Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, odmerka ni treba prilagajati.

Bolniki, ki so seropozitivni na virus hepatitisa B (HBV), virus hepatitisa C (HCV) ali virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV)

Zaenkrat ni izkušenj s proizvodnjo zdravila Tecartus za bolnike s pozitivnim izvidom testa na okužbo z virusom HIV, na aktivno okužbo z virusom HBV ali na aktivno okužbo z virusom HCV. Zato razmerja med koristmi in tveganji zdravila Tecartus v tej populaciji še niso ugotovili.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tecartus pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Tecartus je samo za intravensko uporabo.

Zdravilo Tecartus se ne sme obsevati. NE uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.

Varnostni

Pred dajanjem je treba potrditi, da se identiteta bolnika ujema z edinstvenimi informacijami o bolniku na infuzijski vreči in kaseti z zdravilom Tecartus.

Dajanje

- Filtra za odstranjevanje levkocitov ne smete uporabiti.
- Pred infundiranjem in v obdobju spremljanja morata biti pripravljena tocilizumab in oprema za ukrepanje v nujnih primerih. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu zdravil Evropske agencije za zdravila (European Medicines

Agency shortage catalogue), morajo biti pred infundiranjem namesto tocilizumaba na voljo ustrezni drugi ukrepi za zdravljenje CRS.

- Samo za avtologno uporabo; potrdite ujemanje identitete bolnika z edinstvenimi informacijami o bolniku na vreči zdravila Tecartus.
- Ko je cevje napolnjeno, infundirajte celotno količino vreče zdravila Tecartus v 30 minutah s težnostjo ali peristaltično črpalko.

Za podrobna navodila glede priprave, dajanja, nenamerne izpostavitve in odstranjevanja zdravila Tecartus glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Upoštevati je treba kontraindikacije za limfodeplecijsko kemoterapijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Upoštevati je treba zahteve glede sledljivosti zdravil za napredno zdravljenje, izdelanih iz celic. Z namenom izboljšanja sledljivosti zdravila je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila ter ime bolnika in podatke hraniti 30 let.

Avtologna uporaba

Zdravilo Tecartus je namenjen izključno za avtologno uporabo in se v nobenem primeru ne sme dajati drugim bolnikom. Pred infundiranjem potrdite ujemanje identitete bolnika z edinstvenimi informacijami o bolniku na infuzijski vrečki in kaseti zdravila Tecartus. Ne infundirajte zdravila Tecartus, če se podatki na nalepki na kaseti, specifični za bolnika, ne ujemajo z bolnikom, ki bo zdravilo prejel.

Splošno

Upoštevati je treba opozorila in previdnostne ukrepe za limfodeplecijsko kemoterapijo.

Spremljanje po infundiranju

Bolnike je treba prvih 10 dni po infundiranju vsak dan spremljati glede znakov in simptomov morebitnega CRS, nevroloških dogodkov in drugih toksičnosti. Zdravnik naj razmisli o hospitalizaciji prvih 10 dni po infundiranju ali ob prvih znakih/simptomih CRS in/ali nevroloških dogodkov. Po prvih 10 dneh po infundiranju je treba bolnika spremljati po presoji zdravnika.

Bolnikom je treba svetovati, da naj se vsaj 4 tedne po infundiranju zadržujejo blizu usposobljene klinične ustanove in da takoj poiščejo zdravniško pomoč, če opazijo znake ali simptome CRS ali nevrološke neželene učinke. Glede na resnost reakcije je treba razmisliti o spremljanju vitalnih znakov in delovanja organov.

Razlogi za odložitev zdravljenja

Zaradi tveganj, povezanih z zdravljenjem z zdravilom Tecartus, je treba z infundiranjem počakati, če se pri bolniku pojavi katero od naslednjih stanj:

- Nerazrešeni resni neželeni učinki (zlasti reakcije, povezane s pljuči ali srcem, ali hipotenzija), vključno z učinki zaradi predhodnih kemoterapij.
- Aktivna neobvladana okužba ali vnetna bolezen.
- Aktivna bolezen presadka proti gostitelju (GvHD - graft-versus-host disease).

V nekaterih primerih je mogoče zdravljenje odložiti po dajanju limfodeplecijske kemoterapije. Če se infundiranje odloži za več kot 2 tedna po tem, ko je bolnik prejel limfodeplecijsko kemoterapijo, je treba limfodeplecijsko kemoterapijo dati ponovno (glejte poglavje 4.2)

Serološko testiranje

Presejanje za HBV, HCV in HIV je treba izvesti pred odvzemom celic za izdelavo zdravila Tecartus (glejte poglavje 4.2).

Darovanje krvi, organov, tkiva in celic

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Tecartus, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv ali celic za presaditev.

Aktivni limfom centralnega živčnega sistema (CŽS)

Pri bolnikih z aktivnim limfomom CŽS, opredeljenim kot metastaze v možganih, potrjene s slikanjem, ni izkušenj z zdravljenjem s tem zdravilom. Pri ALL so bili asimptomatični bolniki z najvišjo stopnjo bolezni CŽS-2 (opredeljeno kot levkociti $< 5/\mu\text{l}$ v likvorju s prisotnostjo limfoblastov) brez klinično značilnih nevroloških sprememb pri zdravljenju z zdravilom Tecartus, vendar so podatki za to populacijo omejeni. Zato razmerja med koristmi in tveganji zdravila Tecartus v teh populacijah še niso ugotovili.

Sočasna bolezen

Bolniki z anamnezo bolezni CŽS ali aktivno boleznijo CŽS ali nezadostno ledvično, jetrno, pljučno ali srčno funkcijo so bili izključeni iz študij. Ti bolniki so verjetno bolj ranljivi za posledice spodaj opisanih neželenih učinkov in potrebujejo dodatno pozornost.

Sindrom sproščanja citokinov

Pri skoraj vseh bolnikih se je pojavila določena stopnja CRS. Hud CRS, ki je lahko smrtna, so pri zdravilu Tecartus opazili z mediano časa do pojava 3 dni (razpon: od 1 do 13 dni). Bolnike je treba natančno spremljati glede znakov ali simptomov teh dogodkov, kot so visoka telesna temperatura, hipotenzija, hipoksija, mrzlica, tahikardija in glavobol (glejte poglavje 4.8). CRS je treba obravnavati po presoji zdravnika, na podlagi klinične manifestacije pri bolniku in v skladu z algoritmom obravnave CRS, navedenim v preglednici 1.

Pri postavljanju diagnoze CRS je treba izključiti druge možne vzroke sistemskega vnetnega odziva, vključno z okužbo.

Obravnava sindroma sproščanja citokinov zaradi zdravila Tecartus

Pred infundiranjem zdravila Tecartus mora biti na kraju samem na voljo vsaj 1 odmerek tocilizumaba, zaviralca receptorjev interlevkina-6 (IL-6), na bolnika. Usposobljen zdravstveni center mora imeti dostop do dodatnega odmerka tocilizumaba v 8 urah od vsakega predhodnega odmerka. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu zdravil Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency shortage catalogue), mora biti v centru za zdravljenje namesto tocilizumaba zagotovljen dostop do ustreznih drugih ukrepov za zdravljenje CRS.

Za lajšanje nekaterih simptomov CRS, ki se pojavljajo pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tecartus, so bili razviti algoritmi zdravljenja. Ti vključujejo uporabo tocilizumaba ali tocilizumaba in kortikosteroidov, kot je povzeto v preglednici 1. Bolnike, ki imajo CRS 2. ali višje stopnje (npr. hipotenzijo, neodzivno na tekočine, ali hipoksijo, zaradi katere je potrebna dodatna oksigenacija), je treba spremljati s kontinuirano srčno telemetrijo in pulzno oksimetrijo. Za bolnike, ki imajo resen CRS, je treba razmisliti o izvedbi ehokardiograma za oceno srčne funkcije. Pri resnem ali življenje ogrožajočem CRS razmislite o podpornem zdravljenju z intenzivno nego.

Znano je, da je CRS povezan z okvaro delovanja končnih organov (npr. jeter, ledvic, srca in pljuč). Pri CRS se lahko pojavi tudi poslabšanje predhodnih patologij organov. Bolnike z zdravstveno pomembno okvaro delovanja srca je treba obravnavati po standardih intenzivne nege in razmisliti o ukrepih, kot je ehokardiografija. V nekaterih primerih se lahko pri CRS pojavi sindrom aktivacije makrofagov (MAS - macrophage activation syndrom) in hemofagocitna limfocitocitoza (HLH).

Pri bolnikih s hudim ali neodzivnim CRS je treba pomisliti na sindrom hemofagocitne limfocitocitoze/aktivacije makrofagov (HLH/MAS).

Zdravilo Tecartus po dajanju tocilizumaba in kortikosteroidov še nadalje ekspandira in ostane v obtoku. Uporaba antagonistov tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF) se ne priporoča za obravnavo CRS zaradi zdravila Tecartus.

Preglednica 1 Stopnje CRS in navodila za obravnavo

Stopnja CRS (a)	Tocilizumab	Kortikosteroidi
1. stopnja Simptomi zahtevajo samo simptomatsko zdravljenje (npr. zvišana telesna temperatura, navzea, utrujenost, glavobol, mialgija, splošno slabo počutje).	Če se simptomi po 24 urah ne izboljšajo, aplicirajte tocilizumab 8 mg/kg intravensko v obdobju 1 ure (ne več kot 800 mg).	n/s
2. stopnja Za zdravljenje simptomov in dosego odziva je potrebno zmerno ukrepanje. Potreba po kisiku manj kot 40 % FiO ₂ ali hipotenzivni odziv na tekočine ali majhni odmerki enega od vazopresorjev ali toksičnost za organe 2. stopnje (b).	Aplicirajte tocilizumab (c) 8 mg/kg intravensko v obdobju 1 ure (ne več kot 800 mg). Po potrebi se dajanje tocilizumaba ponovi vsakih 8 ur, če ni odziva na intravenske tekočine ali povečano dodajanje kisika. Omejite na največ 3 odmerke v 24-urnem obdobju, skupaj največ 4 odmerke, če ni kliničnega izboljšanja znakov in simptomov CRS; oziroma če na drugi ali naslednji odmerek tocilizumaba ni odgovora, razmislite o drugih ukrepih za zdravljenje CRS. Pri izboljšanju ukinite dajanje tocilizumaba.	Če v 24 urah po uvedbi tocilizumaba ni izboljšanja, obravnavajte kot 3. stopnjo. V primeru izboljšanja postopoma zmanjšujte kortikosteroide in obravnavajte kot 1. stopnjo.
3. stopnja Za zdravljenje simptomov in dosego odziva je potrebno agresivno ukrepanje. Potreba po kisiku 40 % FiO ₂ ali več ali hipotenzija, pri kateri so potrebni veliki odmerki ali več vazopresorjev, ali toksičnost za organe 3. stopnje ali transaminitis 4. stopnje.	Kot pri 2. stopnji	Aplicirajte metilprednizolon 1 mg/kg intravensko dvakrat na dan ali enakovreden odmerek deksametazona (npr. 10 mg intravensko vsakih 6 ur) do 1. stopnje, nato pa postopoma zmanjšujte kortikosteroide. V primeru izboljšanja obravnavajte kot 2. stopnjo. Če ni izboljšanja, obravnavajte kot 4. stopnjo.
4. stopnja Življenje ogrožajoči simptomi. Potrebna uporaba ventilatorja ali kontinuirana venovenska hemodializa ali toksičnost za organe 4. stopnje (brez transaminitisa).	Kot pri 2. stopnji	3 dni dajte metilprednizolon 1000 mg intravensko na dan. V primeru izboljšanja postopoma zmanjšujte kortikosteroide in obravnavajte kot 3. stopnjo. Če ni izboljšanja, razmislite o drugem imunosupresivu.

n/s = ni smiselno

(a) Lee in sod., 2014.

(b) Glejte preglednico 2 za obravnavo nevroloških neželenih učinkov.

(c) Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tocilizumab.

Nevrološki neželeni učinki

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tecartus, so opazili hude nevrološke neželene učinke, ki so lahko življenje ogrožajoči ali smrtni, znane tudi kot sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS - immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome). Mediana časa do pojava je bila 7 dni (razpon: od 1 do 262 dni) po infundiranju zdravila Tecartus (glejte poglavje 4.8).

Bolnike, pri katerih se pojavijo znaki nevrološke toksičnosti/ICANS 2. ali višje stopnje, je treba spremljati s stalno srčno teletetrijo in pulzno oksimetrijo. Pri resni ali življenje ogrožajoči nevrološki toksičnosti/ICANS je treba uvesti podporno zdravljenje z intenzivno nego. Pri neželenih reakcijah 2. ali višje stopnje je treba razmisliti o nesedativnih zdravilih proti epileptičnim napadom. Za lajšanje nevroloških neželenih učinkov, ki se pojavljajo pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tecartus, so bili razviti algoritmi zdravljenja. Ti vključujejo uporabo tocilizumaba (pri sočasnem CRS) in/ali kortikosteroidov pri zmernih, hudih ali življenje ogrožajočih nevroloških neželenih učinkih, kot je povzeto v preglednici 2.

Preglednica 2 Stopnje nevroloških neželenih učinkov/ICANS in navodila za obravnavo

Ocena stopnje	Sočasen CRS	Brez sočasnega CRS
2. stopnja	Aplicirajte tocilizumab v skladu s preglednico 1 za obravnavo CRS 2. stopnje. Če v 24 urah po uvedbi tocilizumaba ni izboljšanja, aplicirajte deksametazon 10 mg intravensko vsakih 6 ur, dokler učinek ne izzveni do 1. stopnje ali manj, nato pa postopoma zmanjšujte kortikosteroide. V primeru izboljšanja ukinite dajanje tocilizumaba. Če še vedno ni izboljšanja, obravnavajte kot 3. stopnjo.	Aplicirajte deksametazon 10 mg intravensko vsakih 6 ur, dokler dogodek ne izzveni do 1. stopnje ali manj. V primeru izboljšanja postopoma zmanjšujte kortikosteroide.
	Za profilakso pred epileptičnimi napadi je treba razmisliti o nesedativnih zdravilih proti epileptičnim napadom (npr. levetiracetam).	
3. stopnja	Aplicirajte tocilizumab v skladu s preglednico 1 za obravnavo CRS 2. stopnje. Poleg tega aplicirajte deksametazon 10 mg intravensko s prvim odmerkom tocilizumaba, odmerek pa vsakih 6 ur ponovite. Z deksametazonom je treba nadaljevati, dokler dogodek ne izzveni do 1. stopnje ali manj, nato pa postopoma zmanjšujte kortikosteroide. V primeru izboljšanja ukinite dajanje tocilizumaba in obravnavajte kot 2. stopnjo. Če še vedno ni izboljšanja, obravnavajte kot 4. stopnjo.	Aplicirajte deksametazon 10 mg intravensko vsakih 6 ur. Z deksametazonom je treba nadaljevati, dokler dogodek ne izzveni do 1. stopnje ali manj, nato pa postopoma zmanjšujte kortikosteroide. Če ni izboljšanja, obravnavajte kot 4. stopnjo.
	Za profilakso pred epileptičnimi napadi je treba razmisliti o nesedativnih zdravilih proti epileptičnim napadom (npr. levetiracetam).	

Ocena stopnje	Sočasen CRS	Brez sočasnega CRS
4. stopnja	<p>Aplicirajte tocilizumab v skladu s preglednico 1 za obravnavo CRS 2. stopnje. Aplicirajte metilprednizolon 1000 mg intravensko na dan s prvim odmerkom tocilizumaba, nato pa še 2 dni nadaljujte z metilprednizolonom 1000 mg intravensko na dan.</p> <p>V primeru izboljšanja obravnavajte kot 3. stopnjo.</p> <p>Če ni izboljšanja, razmislite o drugem imunosupresivu.</p>	<p>3 dni aplicirajte metilprednizolon 1000 mg intravensko na dan.</p> <p>V primeru izboljšanja obravnavajte kot 3. stopnjo.</p> <p>Če ni izboljšanja, razmislite o drugem imunosupresivu.</p>
	<p>Za profilakso pred epileptičnimi napadi je treba razmisliti o nesedativnih zdravilih proti epileptičnim napadom (npr. levetiracetam).</p>	

Okužbe in febrilna nevtropenija

Pri uporabi zdravila Tecartus so zelo pogosto opazili hude okužbe, ki bi lahko bile življenje ogrožajoče (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov okužb pred infundiranjem, med njim in po njem ter jih ustrezno zdraviti. V skladu s standardnimi smernicami ustanove je treba profilaktično dajati antibiotike.

Pri bolnikih so po infundiranju zdravila Tecartus opazili febrilno nevtropenijo (glejte poglavje 4.8), ki je lahko sočasna s CRS. V primeru febrilne nevtropenije je treba oceniti prisotnost okužbe in jo zdraviti s širokospektralnimi antibiotiki, tekočinami in drugo podporno oskrbo, kot je zdravstveno indicirano.

Pri bolnikih z zavrtim imunskim sistemom so poročali o življenje ogrožajočih in smrtnih oportunističnih okužbah, vključno z diseminiranimi glivičnimi okužbami in virusno reaktivacijo (npr. HHV-6 in progresivno multifokalno levkoencefalopatijo). Pri bolnikih z nevrološkimi dogodki je treba upoštevati možnost teh okužb in izvesti ustrezne diagnostične ocene.

Virusna reaktivacija

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, usmerjenimi proti B-celicam, se lahko pojavi virusna reaktivacija, npr. reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV), ki lahko povzroči fulminantni hepatitis, odpoved jeter in smrt.

Dolgotrajne citopenije

Pri bolnikih lahko citopenija vztraja več tednov po limfodeplecijski kemoterapiji ter infundiranju zdravila Tecartus, zato jih je treba zdraviti v skladu s standardnimi smernicami. Dolgotrajne citopenije 3. ali višje stopnje so se po infundiranju zdravila Tecartus pojavile zelo pogosto in so vključevale trombocitopenijo, nevtropenijo in anemijo (glejte poglavje 4.8). Po infundiranju zdravila Tecartus je treba pri bolniku spremljati krvno sliko.

Hipogamaglobulinemija

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravljenje z zdravilom Tecartus, se lahko pojavi B-celična aplazija, ki vodi v hipogamaglobulinemijo. Hipogamaglobulinemija je bila pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Tecartus, opažena zelo pogosto (glejte poglavje 4.8). Hipogamaglobulinemija pri bolnikih povzroči dovzetnost za okužbe. Po zdravljenju z zdravilom Tecartus je treba spremljati ravni imunoglobulinov in stanje v primeru ponavljajočih se okužb obvladovati s pomočjo varnostnih ukrepov proti okužbam, antibiotske profilakse in nadomeščanja imunoglobulinov; ravnati je treba v skladu s standardnimi smernicami.

Preobčutljivostne reakcije

Resne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso, so lahko posledica DMSO ali rezidualnega gentamicina v zdravilu Tecartus.

Sekundarna maligna obolenja

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tecartus, se lahko razvijejo sekundarna maligna obolenja. Potrebno je doživljenjsko spremljanje bolnikov glede pojava sekundarnih malignih obolenj. V primeru pojava sekundarnega malignega obolenja se je treba povezati s podjetjem za pridobitev navodil o vzorcih, ki jih je treba pri bolniku odvzeti za testiranje.

Sindrom tumorske lize (TLS - tumour lysis syndrome)

Občasno so opazili TLS, ki je lahko hud. Za zmanjšanje tveganja za TLS morajo bolniki s povečanimi vrednostmi sečne kisline ali velikim tumorskim bremenom pred infundiranjem zdravila Tecartus dobiti alopurinol ali drugo profilakso. Spremljati jih je treba glede pojava znakov in simptomov TLS in pojav obravnavati po standardnih smernicah.

Predhodna presaditev matičnih celic (GvHD)

Zdravljenje se ne priporoča pri bolnikih z alogensko presaditvijo matičnih celic in aktivnim akutnim ali kroničnim GvHD zaradi možnega tveganja, da bi zdravilo Tecartus poslabšalo GvHD.

Predhodno zdravljenje s terapijo proti CD19

Zdravilo Tecartus se ne priporoča pri bolnikih s ponovljeno CD19-negativno boleznijo po predhodnem zdravljenju proti CD19.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 300 mg natrija na infuzijo, kar je enako 15 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Dolgoročno spremljanje

Pričakuje se, da bodo bolniki vključeni v register in da jih bodo v sklopu registra spremljali za boljše razumevanje dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila Tecartus.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Profilaktična uporaba sistemskih kortikosteroidov lahko ovira aktivnost zdravila Tecartus. Profilaktična uporaba sistemskih kortikosteroidov se zato pred infundiranjem ne priporoča (glejte poglavje 4.2).

Dajanje kortikosteroidov v skladu s smernicami obravnave toksičnosti ne vpliva na širitev in obstojnost CAR T-celic.

Živa cepiva

Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi med zdravljenjem z zdravilom Tecartus ali po njem niso preučili. Kot varnostni ukrep se cepljenje z živimi virusnimi cepivi ne priporoča najmanj 6 tednov pred začetkom limfodeplecijske kemoterapije, med zdravljenjem z zdravilom Tecartus in do imunskega okrevanja po zdravljenju.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Tecartus je treba pri ženskah v rodni dobi opraviti test nosečnosti.

Za informacije glede potrebne učinkovite kontracepcije pri bolnicah, ki prejmejo limfodeplecijsko kemoterapijo, glejte navodila za predpisovanje limfodeplecijske kemoterapije.

Podatkov o izpostavljenosti ni dovolj, da bi lahko podali priporočilo glede trajanja uporabe kontracepcije po zdravljenju z zdravilom Tecartus.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Tecartus pri nosečnicah ni. Študij o vplivu zdravila Tecartus na sposobnost razmnoževanja in razvoj pri živalih, v katerih bi ocenili, ali zdravilo lahko škoduje plodu, če se uporablja pri nosečnicah (glejte poglavje 5.3), niso izvedli.

Ni znano, ali se lahko zdravilo Tecartus prenaša na plod. Na podlagi mehanizma delovanja bi lahko transducirane celice povzročile toksičnost za plod, vključno z B-celično limfocitopenijo, če prehajajo skozi placento. Zdravilo Tecartus se zato ne priporoča pri ženskah, ki so noseče, ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Nosečnicam je treba svetovati o možnih tveganjih za plod. O nosečnosti po zdravljenju z zdravilom Tecartus se je treba posvetovati z zdravnikom, ki vodi zdravljenje.

Pri novorojenčkih mater, zdravljenih z zdravilom Tecartus, je treba razmisliti o oceni ravni imunoglobulinov in B-celic.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Tecartus izloča v materino mleko oziroma ali se prenaša na dojenega otroka. Doječe matere je treba poučiti o možnih tveganjih za dojenega otroka.

Plodnost

Kliničnih podatkov o učinkih zdravila Tecartus na plodnost ni. Učinkov na sposobnost razmnoževanja pri moških in ženskah v študijah na živalih niso ugotavljali.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tecartus ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zaradi možnih nevroloških dogodkov, vključno s spremenjenim duševnim stanjem ali epileptičnimi napadi, naj bolniki vsaj 8 tednov po infundiranju, ali dokler nevrološki neželeni učinki ne izzvenijo, ne vozijo in ne upravljajo nevarnih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Limfom plaščnih celic

Podatki o varnosti, opisani v tem poglavju, odražajo izpostavljenost zdravilu Tecartus v študiji 2. faze ZUMA-2, v kateri je skupaj 82 bolnikov s ponovljeno/neodzivno MCL prejelo enkratni odmerek CAR-pozitivnih viabilnih T-celic (2×10^6 ali $0,5 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celic/kg) na podlagi priporočenega odmerka glede na telesno maso.

Najpomembnejši in najpogostejši neželeni učinki so bili CRS (91 %), okužbe (55 %) in encefalopatija (51 %).

Resni neželeni učinki so se pojavili pri 56 % bolnikov. Najpogostejši resni neželeni učinki so vključevali encefalopatijo (26 %), okužbe (28 %) in sindrom sproščanja citokinov (15 %).

Pri 67 % bolnikov so poročali o neželenih učinkih 3. ali višje stopnje. Najpogostejši nehematološki neželeni učinki 3. ali višje stopnje so vključevali okužbe (34 %) in encefalopatijo (24 %). Najpogostejši hematološki neželeni učinki 3. ali višje stopnje so bili nevtropenija (99 %), levkopenija (98 %), limfopenija (96 %), trombocitopenija (65 %) in anemija (56 %).

Akutna limfoblastna levkemija

Podatki o varnosti, opisani v tem poglavju, odražajo izpostavljenost zdravilu Tecartus v študiji 1./2. faze ZUMA-3, v kateri je skupaj 100 bolnikov s ponovljeno/neodzivno ALL B-celičnega prekursorja prejelo enkratni odmerek CAR-pozitivnih viabilnih T-celic ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 ali 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celic/kg) na podlagi priporočenega odmerka glede na telesno maso.

Najpomembnejši in najpogostejši neželeni učinki so bili CRS (91 %), encefalopatija (57 %) in okužbe (41 %).

Resni neželeni učinki so se pojavili pri 70 % bolnikov. Najpogostejši resni neželeni učinki so vključevali CRS (25 %), okužbe (22 %) in encefalopatijo (21 %).

Pri 76 % bolnikov so poročali o neželenih učinkih 3. ali višje stopnje. Najpogostejši nehematološki neželeni učinki 3. ali višje stopnje so vključevali okužbe (27 %), CRS (25 %) in encefalopatijo (22 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, opisani v tem poglavju, so bili ugotovljeni pri skupaj 182 bolnikih, ki so bili izpostavljeni zdravilu Tecartus v dveh multicentričnih osrednjih kliničnih študijah, ZUMA-2 (n= 82) in ZUMA-3 (n = 100). Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3 Neželeni učinki, ugotovljeni pri zdravilu Tecartus

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni		
	Zelo pogosti	okužbe z neugotovljenimi povzročitelji bakterijske okužbe glivične okužbe virusne okužbe
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
	Zelo pogosti	levkopenija ^a nevtropenija ^a limfopenija ^a trombocitopenija ^a anemija ^a febrilna nevtropenija
	Pogosti	koagulopatija
Bolezni imunskega sistema		
	Zelo pogosti	sindrom sproščanja citokinov ^b hipogamaglobulinemija
	Pogosti	preobčutljivost hemofagocitna limfohistiocitoza
Presnovne in prehranske motnje		
	Zelo pogosti	hipofosfatemija ^a zmanjšan apetit

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
		hipomagneziemija hiperglikemija ^a
	Pogosti	hipoalbuminemija ^a dehidracija
Psihiatrične motnje		
	Zelo pogosti	delirij anksioznost nespečnost
Bolezni živčevja		
	Zelo pogosti	encefalopatija tremor glavobol afazija omotica nevropatija
	Pogosti	epileptični napadi ataksija zvišan intrakranialni tlak
Srčne bolezni		
	Zelo pogosti	tahikardije bradikardije
	Pogosti	neventrikularne aritmije
Žilne bolezni		
	Zelo pogosti	hipotenzija hipertenzija krvavitev
	Pogosti	tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
	Zelo pogosti	kašelj dispneja plevralni izliv hipoksija
	Pogosti	dihalna odpoved pljučni edem
Bolezni prebavil		
	Zelo pogosti	navzea driska zaprtje bolečine v trebuhu bruhanje bolečine v ustih
	Pogosti	suha usta disfagija
Bolezni kože in podkožja		
	Zelo pogosti	izpuščaj bolezni kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
	Zelo pogosti	mišično-skeletna bolečina motorična disfunkcija
Bolezni sečil		
	Zelo pogosti	ledvična insuficienca
	Pogosti	zmanjšano izločanje urina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
	Zelo pogosti	edem utrujenost pireksija bolečina mrzlica

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Očesne bolezni		
	Pogosti	okvara vida
Preiskave		
	Zelo pogosti	zvišana raven alanin-aminotransferaze ^a zvišana raven sečne kisline v krvi ^a zvišana raven aspartat-aminotransferaze ^a hiponatriemija ^a hipokalcemija ^a zvišana raven direktnega bilirubina ^a hipokaliemija ^a
	Pogosti	zvišana raven bilirubina ^a
<p>V preglednico 3 so vključene samo citopenije, ki so privedle do (i) novih kliničnih posledic ali do njihovega poslabšanja ali (ii) zaradi katerih sta bila potrebna zdravljenje ali (iii) prilagoditev trenutnega zdravljenja.</p> <p>a Pogostnost na podlagi laboratorijskega parametra 3. ali višje stopnje.</p> <p>b Glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov.</p> <p>Presečni datum zbiranja podatkov za študijo ZUMA-2: 24. julij 2021; presečni datum zbiranja podatkov za študijo ZUMA-3: 23. julij 2021</p>		

Opis izbranih neželenih učinkov iz študij ZUMA-2 in ZUMA-3 (n = 182)

Sindrom sproščanja citokinov

CRS se je pojavil pri 91 % bolnikov. Dvajset odstotkov (20 %) bolnikov je imelo CRS 3. ali višje stopnje (hud ali življenje ogrožajoč). Mediana časa do pojava je bila 3 dni (razpon: od 1 do 13 dni), mediana časa trajanja pa je bila 9 dni (razpon: od 1 do 63 dni). Sedemindeset odstotkov (97 %) bolnikov je po CRS okrevalo.

Najpogostejši s CRS povezani znaki ali simptomi pri bolnikih, ki se jim je pojavil CRS, so vključevali pireksijo (94 %), hipotenzijo (64 %), hipoksijo (32 %), mrzlico (31 %), tahikardijo (27 %), sinusno tahikardijo (23 %), glavobol (22 %), utrujenost (16 %) in navzeo (13 %). Resni neželeni učinki, ki bi lahko bili povezani s CRS, so vključevali hipotenzijo (22 %), pireksijo (15 %), hipoksijo (9 %), tahikardijo (3 %), dispnejo (2 %) in sinusno tahikardijo (2 %). Za navodila o spremljanju in obravnavi glejte poglavje 4.4.

Nevrološki dogodki in neželeni učinki

Nevrološki neželeni učinki so se pojavili pri 69 % bolnikov. Dvaintrideset odstotkov (32 %) bolnikov je imelo neželene učinke 3. ali višje stopnje (hude ali življenje ogrožajoče). Mediana časa do pojava je bila 7 dni (razpon: od 1 do 262 dni). Nevrološki dogodki so izzveneli pri 113 od 125 bolnikov (90,4 %) z mediano trajanja 12 dni (razpon: od 1 do 708 dni). Trije bolniki so imeli v času smrti nevrološke neželene učinke, med njimi so za enega bolnika poročali o dogodku resne encefalopatije, za drugega bolnika pa so poročali o resnem stanju zmedenosti. Preostali nerazrešeni nevrološki dogodki so bili 2. stopnje. Pri trindevetdesetih odstotkih vseh zdravljenih bolnikov se je prvi CRS ali nevrološki dogodek pojavil v prvih 7 dneh po infundiranju zdravila Tecartus.

Najpogostejši nevrološki neželeni učinki so bili tremor (32 %), stanje zmedenosti (27 %), encefalopatija (27 %), afazija (21 %) in vznemirjenost (11 %). Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tecartus, so poročali o resnih neželenih učinkih, vključno z encefalopatijo (15 %), afazijo (6 %) in stanjem zmedenosti (5 %). V kliničnih preskušanjih so o ICANS poročali kot o resnem neželenem nevrološkem učinku z majhno pogostostjo (2 %). ICANS, opaženi med kliničnimi študijami, so predstavljene v okviru neželenega učinka encefalopatija. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tecartus, so se pojavili resni primeri možganskega edema, ki lahko postanejo smrtni. Za navodila o spremljanju in obravnavi glejte poglavje 4.4.

V obdobju trženja zdravila so o ICANS poročali v okviru nevrološke toksičnosti.

Febrilna nevtropenija in okužbe

Febrilno nevtropenijo so opazili pri 12 % bolnikov po infundiranju zdravila Tecartus. Okužbe so se pojavile pri 87 od 182 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tecartus v študijah ZUMA-2 in ZUMA-3. Okužbe 3. ali višje stopnje (hude, življenje ogrožajoče ali usodne) so se pojavile pri 30 % bolnikov, vključno z okužbami zaradi neugotovljenega povzročitelja pri 23 %, bakterijskimi okužbami pri 8 %, glivičnimi okužbami pri 2 % in virusnimi okužbami pri 4 % bolnikov. Za navodila o spremljanju in obravnavi glejte poglavje 4.4.

Dolgotrajne citopenije

Citopenije so po predhodni limfodeplecijski kemoterapiji in zdravljenju z zdravilom Tecartus zelo pogoste.

Dolgotrajne citopenije (ki so še vedno vztrajale na 30. dan ali po tem ali pa so nastopile na 30. dan ali po tem) 3. ali višje stopnje so se pojavile pri 48 % bolnikov in so vključevale nevtropenijo (34 %), trombocitopenijo (27 %) in anemijo (15 %). Za navodila za ukrepanje glejte poglavje 4.4.

Hipogamaglobulinemija

Hipogamaglobulinemija se je pojavila pri 12 % bolnikov. Hipogamaglobulinemija 3. ali višje stopnje se je pojavila pri 1 % bolnikov. Za navodila za ukrepanje glejte poglavje 4.4.

Imunogenost

Imunogenost zdravila Tecartus so ocenili z uporabo encimskega imunskega testa (ELISA) za zaznavanje vezave protiteles proti FMC63, tj. protiteles, ki nastanejo iz anti-CD19 CAR. Do danes niso opazili nobene imunogenosti pri bolnikih z MCL, kar zadeva protitelesa proti anti-CD19 CAR T-celicam. Na podlagi začetnega presejalnega testa je bil v študiji ZUMA-2 ob vseh testiranih časovnih točkah rezultat testov za protitelesa pozitiven pri 17 bolnikih, vendar je potrditveni ortogonalni test na podlagi celic pokazal, da je bilo v študiji ZUMA-2 ob vseh testiranih časovnih točkah vseh 17 bolnikov negativnih na protitelesa. Na podlagi začetnega presejalnega testa je bilo v študiji ZUMA-3 ob vseh testiranih časovnih točkah 16 bolnikov pozitivnih na protitelesa. Med bolniki z ocenljivimi vzorci za potrditveno testiranje je bilo pri dveh bolnikih po zdravljenju potrjeno, da sta bila pozitivna na protitelesa. Pri enem od obeh bolnikov je bil pozitiven rezultat protiteles potrjen v 6. mesecu. Pri drugem bolniku je bil pozitiven rezultat protiteles potrjen na 28. dan in v 3. mesecu ponovnega zdravljenja. Ni dokazov, da so bili pri teh bolnikih spremenjeni kinetika začetne ekspanzije, delovanje CAR T-celic in obstojnost zdravila Tecartus ali varnost ali učinkovitost zdravila Tecartus.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o znakih prevelikega odmerjanja zdravila Tecartus ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila proti novotvorbam, oznaka ATC: L01XL06

Mehanizem delovanja

Zdravilo Tecartus, ki je gensko spremenjena avtologna T-celična imunoterapija, usmerjena proti CD19, se veže na rakave celice, ki izražajo CD19, in na normalne B-celice. Ko anti-CD19 CAR T-celice reagirajo s ciljnim celicami, ki izražajo CD19, kostimulativne domene CD28 in CD3-zeta aktivirajo navzdolne signalne kaskade, kar pri T-celicah povzroči aktivacijo, proliferacijo, pridobitev efektorske funkcije ter izločanje vnetnih citokinov in kemokinov. To sosledje dogodkov povzroči apoptozo in umiranje ciljnih celic, ki izražajo CD19.

Farmakodinamični učinki

Tako v študiji ZUMA-2 kot ZUMA-3 so bili po infundiranju zdravila Tecartus farmakodinamični odzivi ocenjeni v 4-tedenskem intervalu z merjenjem prehodnega povišanja ravni citokinov, kemokinov in drugih molekul v krvi. Analizirali so ravni citokinov in kemokinov, kot so IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , interferon-gama (IFN- γ) in IL-2 receptor alfa. Največje zvišanje so na splošno opazili v prvih 8. dneh po infundiranju, ravni pa so se na izhodiščne običajno vrstile v 28 dneh.

Zaradi učinka zdravila Tecartus na ciljno mesto zunaj tumorja se po zdravljenju lahko pojavi obdobje B-celične aplazije.

Translacijske analize, opravljene za ugotavljanje povezav med ravnmi citokina in pojavnostjo CRS ali nevroloških dogodkov, so pokazale, da so bile višje ravni (najvišja koncentracija in AUC v 1. mesecu) več analitov v serumu, vključno z IL-6, IL-10 in TNF- α , povezane z nevrološkimi neželenimi učinki 3. ali višje stopnje in CRS 3. ali višje stopnje.

Klinična učinkovitost in varnost

Ponovljen ali neodziven MCL: ZUMA-2

Učinkovitost in varnost zdravila Tecartus pri odraslih bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim MCL, ki so predhodno prejeli kemoterapijo z antraciklini ali bendamustinom, protitelesa anti-CD20 in zaviralce Brutonove tirozin kinaze (BTKi - Bruton's tyrosine kinase inhibitor) (ibrutinib ali akalabrutinib), so ocenili v odprtem multicentričnem preskušanju 2. faze z eno skupino. Bolniki, primerni za vključitev v študijo, so imeli tudi napredovanje bolezni po zadnjem režimu zdravljenja ali bolezni, neodzivno na zadnje zdravljenje. Bolniki z aktivnimi ali resnimi okužbami, predhodno alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic (HSCT - haematopoietic stem cell transplantation), zaznavnimi malignimi celicami v likvorju ali možganskimi metastazami in kakršno koli anamnezo limfoma CŽS ali motenj CŽS niso bili primerni za vključitev. Skupaj je bilo v študijo ZUMA-2 vključenih 74 bolnikov (tj. pri njih je bila opravljena levkafereza), z zdravilom Tecartus pa se je zdravilo 68 od teh bolnikov. Trije bolniki zaradi napake pri proizvodnji zdravila Tecartus niso prejeli. Dveh drugih bolnikov po levkaferezi niso zdravili zaradi napredovanja bolezni (smrti). Enega bolnika zaradi aktivne atrijske fibrilacije po limfodeplecijski kemoterapiji niso zdravili z zdravilom Tecartus. Celoten nabor za analizo (FAS - full analysis set) je bil opredeljen kot vsi bolniki, pri katerih je bila opravljena levkafereza. Povzetek izhodiščnih značilnosti bolnikov je naveden v preglednici 4.

Preglednica 4 Povzetek izhodiščnih značilnosti bolnikov v študiji ZUMA-2

Kategorija	Vsi z levkaferezo (FAS) (N = 74)
<i>Starost (leta)</i>	
Mediana (najm., najv.)	65 (38; 79)
≥ 65	58 %
Moški spol	84 %
Mediana števila predhodnih zdravljenj (najm., najv.)	3 (1; 5)

Kategorija	Vsi z levkaferozo (FAS) (N = 74)
<i>Podskupina s ponovljeno/neodzivno boleznijo</i>	
Ponovitev po avto-SCT	42 %
Neodzivnost na zadnje zdravljenje MCL	39 %
Ponovitev po zadnjem zdravljenju MCL	19 %
Bolniki s fazo boleznii IV	86 %
Bolniki z infiltracijo kostnega mozga	51 %
<i>Morfološke značilnosti</i>	
Klasični MCL	54 %
Blastoidni MCL	26 %
Drugo	1 %
Neznano	19 %
<i>Prejemanje premostitvene terapije</i>	
Da	38 %
Ne	62 %
<i>Ki-67 IHC v centralnem laboratoriju</i>	
N	49
Mediana	65 %
Avto-SCT, avtologna presaditev matičnih celic; IHC, imunohistokemija; MCL (mantle cell lymphoma), limfom plaščnih celic; najm., najmanj; najv., največ.	

Zdravilo Tecartus so dajali bolnikom v obliki enkratne intravenske infuzije s ciljnimi odmerkom 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celic/kg (največji dovoljeni odmerek: 2×10^8 celic) po limfodeplecijski kemoterapiji, tj. režimu z intravenskim ciklofosamidom 500 mg/m^2 in intravenskim fludarabinom 30 mg/m^2 na 5., 4. in 3. dan pred zdravljenjem. Premostitvena terapija med levkaferozo in limfodeplecijsko kemoterapijo ni bila dovoljena.

Za bolnike, zdravljeni z zdravilom Tecartus, je bila mediana časa od levkaferoze do sprostitve zdravila 13 dni (razpon: od 9 do 20 dni), mediana časa od levkaferoze do infundiranja zdravila Tecartus pa 27 dni (razpon: od 19 do 74 dni, z eno izjemo zunaj tega razpona, 134 dni). Mediana odmerka je bila $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celic/kg. Vsi bolniki so prejeli infuzijo zdravila Tecartus na dan 0 in bili hospitalizirani vsaj do 7. dneva.

Primarni opazovani dogodek je bila stopnja objektivnega odziva (ORR - objective response rate), kot jo je določila neodvisna komisija za pregled po merilih Lugano 2014. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali trajanje odziva (DOR - duration of response), skupno preživetje (OS - overall survival), preživetje brez napredovanja boleznii (PFS - progression free survival) in resnost neželenih učinkov.

Pri primarni analizi je bil nabor za analizo opredeljen vnaprej in ga je sestavljalo prvih 60 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tecartus, pri katerih so ocenili odziv 6-mesecev po oceni boleznii v 4. tednu po infundiranju zdravila Tecartus. V tem naboru za analizo s 60 bolniki je bil ORR 93 % s stopnjo CR 67 %. ORR je bil bistveno večji od vnaprej določene zgodovinske kontrolne stopnje 25 % z 1-stransko ravnijo pomembnosti 0,025 ($p < 0,0001$).

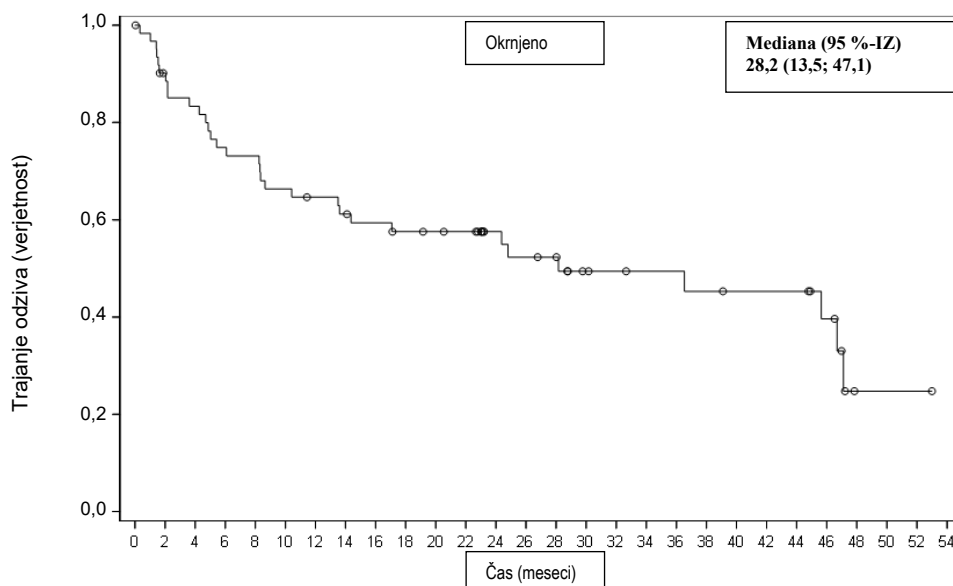
Z uporabo modificiranega nabora za analizo, ki so ga nameravali zdraviti (mITT - modified intent to treat), ki ga je sestavljalo 68 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tecartus, so po 24-mesečnem spremljanju opravili posodobljene analize učinkovitosti. V analizi 24-mesečnega spremljanja sta bili stopnji ORR in CR pri 68 bolnikih v naboru za analizo mITT 91 % oziroma 68 %.

Rezultati v FAS iz primarne analize in analize 24-mesečnega spremljanja so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 5 Povzetek rezultatov učinkovitosti za študijo ZUMA-2

Kategorija	Vsi z levkaferozo ^a (FAS) (N = 74)	
	Primarna analiza	24-mesečno spremljanje
Stopnja objektivnega odziva (ORR), n (%) [95-% IZ]	62 (84 %) [73,4; 91,3]	62 (84 %) [73,4; 91,3]
CR n (%) [95-% IZ]	44 (59 %) [47,4; 70,7]	46 (62 %) [50,1; 73,2]
PR n (%) [95-% IZ]	18 (24 %) [15,1; 35,7]	16 (22 %) [12,9; 32,7]
Trajanje odziva (DOR)^b		
Mediana v mesecih [95-% IZ]	NR [10,4; NE]	28,2 (13,5; 47,1)
Razpon ^c v mesecih	0,0+; 35,0+	0,0+; 53,0+
Trajajoči odzivi, CR+PR, CR, n (%) ^d	32 (43 %), 30 (41 %)	25 (34 %), 25 (34 %)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Mediana, meseci [95-% IZ]	16,2 [9,9; NE]	24,0 (10,1; 48,2)
Skupno preživetje		
Mediana, meseci [95-% IZ]	NR [24,6; NE]	47,4 (24,6; NE)
6-mesečno OS (%) [95-% IZ]	83,6 [72,9; 90,3]	83,6 [72,9; 90,3]
12-mesečno OS (%) [95-% IZ]	76,6 [65,1; 84,8]	76,7 [65,3; 84,8]
24-mesečno OS (%) [95-% IZ]	66,5 [52,8; 77,1]	63,0 [50,9; 70,3]
30-mesečno OS (%) [95-% IZ]	Ni relevantno	56,2 (44,1; 66,7)
36-mesečno OS (%) [95-% IZ]	Ni relevantno	53,9 (41,5; 64,8)
54-mesečno OS (%) [95-% IZ]	Ni relevantno	38,7 (24,8; 52,4)
Mediana trajanja spremljanja v mesecih (najm., najv.)	16,8 [7,2; 37,6]	36,6 (27,3; 57,0)
<p>IZ, interval zaupanja; CR, popolna remisija (complete remission); FAS, celoten nabor za analizo (full analysis set); NE, ni mogoče oceniti (not estimable); NR, ni doseženo (not reached); OS, skupno preživetje (overall survival); PR, delna remisija (partial remission).</p> <p>a Od 74 bolnikov, ki so bili vključeni (tj. pri katerih je bila opravljena levkaferoza), je 69 bolnikov prejelo limfodeplecijsko kemoterapijo, 68 bolnikov pa je prejelo zdravilo Tecartus.</p> <p>b Med vsemi odzivnimi bolniki. DOR se meri od datuma prvega objektivnega odziva do datuma napredovanja ali smrti.</p> <p>c Znak + pomeni krnjeno vrednost.</p> <p>Ob presečnem datumu zbiranja podatkov. Odstotki so izračunani s skupnim številom bolnikov v naboru za analizo v imenovalcu.</p>		

Slika 1 Kaplan-Meierjeva ocena DOR v FAS



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Tecartus za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje MCL (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Ponovljena ali neodzivna ALL B-celičnih prekursorjev: ZUMA-3

V odprtem, multicentričnem preskušanju 2. faze je bila ocenjena učinkovitost in varnost zdravila Tecartus pri odraslih bolnikih s ponovljeno ali neodzivno ALL B-celičnih prekursorjev. Ponovljena ali neodzivna je bila opredeljena kot nekaj od naslednjega: primarna odpornost; prva ponovitev bolezni po remisiji, ki je trajala ≤ 12 mesecev; ponovitev ali odpornost po zdravljenju druge ali višje linije; ponovitev ali odpornost po alogenski presaditvi matičnih celic (alogenška SCT - stem cell transplant) (ob pogoju, da je bila presaditev opravljena ≥ 100 dni pred vključitvijo in da bolniki ≤ 4 tedne pred vključitvijo niso jemali imunosupresivnih zdravil). Iz študije so bili izključeni bolniki z aktivnimi ali resnimi okužbami, aktivno boleznijo presadka proti gostitelju ter kakršno koli anamnezo bolezni ČŽS. Primerni so bili bolniki z boleznijo ČŽS-2 brez klinično značilnih nevroloških sprememb. V študijo 2. faze ZUMA-3 je bilo vključenih 71 bolnikov (tj. pri njih je bila opravljena levkafereza), 55 bolnikov pa je bilo zdravljenih z zdravilom Tecartus. Šest bolnikov ni prejelo zdravila Tecartus zaradi napake pri proizvodnji. Osem drugih bolnikov ni bilo zdravljenih, zlasti zaradi neželenih učinkov po levkaferezi. Dveh bolnikov, pri katerih je bila opravljena levkafereza in sta prejela limfodeplecijsko kemoterapijo, niso zdravili z zdravilom Tecartus; pri enem bolniku sta se pojavili bakteriemija in nevtropenična vročina, drugi bolnik pa po limfodeplecijski kemoterapiji ni izpolnjeval meril za primernost. FAS je vključeval vse bolnike, ki so bili zdravljeni z levkaferezo, spremenjeni nabor za analizo z namenom zdravljenja (mITT - modified intent to treat) pa vključuje vse bolnike, ki so bili zdravljeni z levkaferezo in zdravljeni z zdravilom Tecartus v 2. fazi. Povzetek osnovnih značilnosti bolnikov je predstavljen v preglednici 6.

Preglednica 6 Povzetek osnovnih značilnosti za študijo 2. faze ZUMA-3

Kategorija	Vsi z levkaferezo (FAS) (N = 71)	Vsi zdravljeni (mITT) (N = 55)
<i>Starost (leta)</i>		
Mediana (najm., najv.)	44 (19 do 84)	40 (19 do 84)
Moški spol	58 %	60 %
Belci	72 %	67 %
Primarna odporna bolezen	30 %	33 %

Ponovljena/neodzivna bolezen po ≥ 2 linijah zdravljenja	76 %	78 %
Ponovitev ob prvi remisiji ≤ 12 mesecev	28 %	29 %
<i>Število linij predhodnega zdravljenja</i>		
Mediana (najm., najv.)	2 (1 do 8)	2 (1 do 8)
≥ 3	48 %	47 %
<i>Predhodna zdravljenja</i>		
Alogenska SCT	39 %	42 %
Blinatumomab	46 %	45 %
Inotuzumab	23 %	22 %
Kromosom Filadelfija (Ph ⁺)	27 %	27 %
Alogenska SCT, alogenska presaditev matičnih celic; najv., največ; najm., najmanj		

Po limfodeplecijski kemoterapiji so zdravilo Tecartus dajali bolnikom v obliki enkratne intravenske infuzije s ciljnimi odmerki 1×10^6 anti-CD19 CAR T-celic/kg (največji dovoljeni odmerek: 1×10^8 celic). Limfodeplecijski režim je bil sestavljen iz intravenskega ciklofosfamida 900 mg/m^2 , danega v obliki 60-minutnega infundiranja na 2. dan pred infundiranjem zdravila Tecartus, in intravenskega fludarabina 25 mg/m^2 , danega v obliki 30-minutnega infundiranja na 4., 3. in 2. dan pred infundiranjem zdravila Tecartus. Med 55 bolniki, ki so prejeli zdravilo Tecartus, je 51 bolnikov prejelo premostitveno terapijo med levkaferozo in limfodeplecijsko kemoterapijo za nadzor bremena bolezni.

Mediana časa od levkaferoze do infundiranja zdravila je bila 16 dni (razpon: od 11 do 42 dni) in mediana časa od levkaferoze do infundiranja zdravila Tecartus je bila 29 dni (razpon: od 204 do 60 dni). Mediana odmerka je bila $1,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celic/kg. Vsem bolnikom je bilo infundirano zdravilo Tecartus na dan 0 in so bili hospitalizirani vsaj do 7. dneva.

Primarni opazovani dogodek je bil skupna stopnja popolne remisije (OCR - overall complete remission rate) (popolna remisija [CR - complete remission] + popolna remisija z nepopolnim hematološkim okrevanjem [CRi - incomplete hematologic recovery]) pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tecartus, kot je bilo določeno z neodvisnim pregledom. Pri 55 bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tecartus (mITT), je bila stopnja OCR 70,9 %, stopnja CR pa 56,4 % (preglednica 7), kar je bilo bistveno več od vnaprej določene kontrolne stopnje 40 %. Med 39 bolniki, ki so dosegli CR ali CRi, je bila mediana časa do odziva 1,1 meseca (razpon: od 0,85 do 2,99 meseca).

Vse zdravljene bolnike so potencialno spremljali ≥ 18 mesecev z mediano časa spremljanja 20,5 meseca (95-% IZ: 0,3; 32,6 meseca) in mediano časa spremljanja glede OS 24,0 meseca (95-% IZ: 23,3; 24,6).

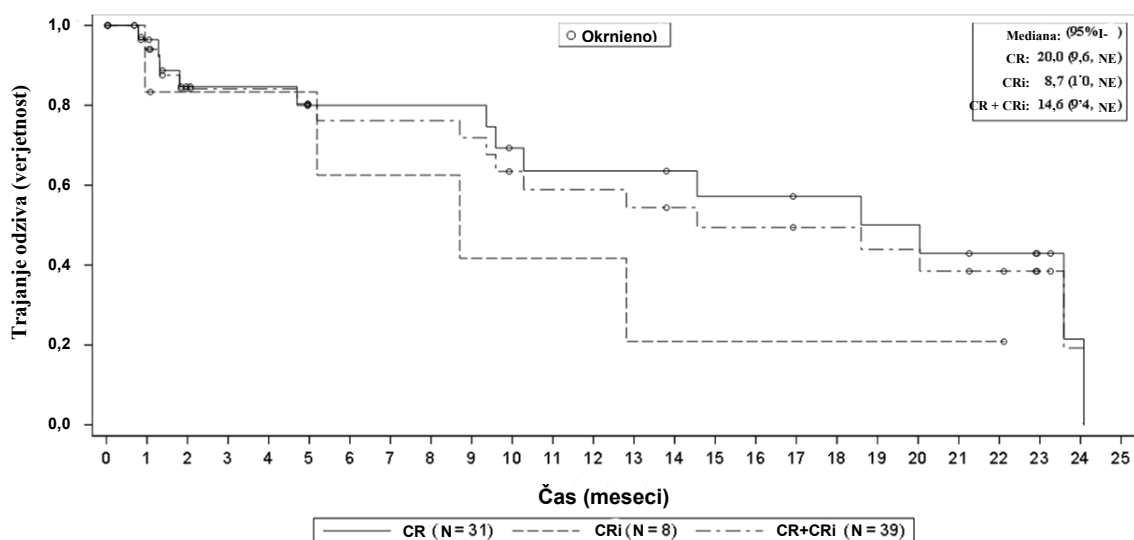
Preglednica 7 Povzetek rezultatov učinkovitosti za študijo 2. faze ZUMA-3

	FAS N = 71	mITT^a N = 55
Stopnja OCR (CR + CRi) n (%) [95-% IZ]	39 (54,9) [43; 67]	39 (70,9) [57,0; 82,0]
Stopnja CR, n (%) [95-% IZ]	31 (43,7) [32; 56]	31 (56,4) [42,0; 70,0]
Negativna stopnja minimalne rezidualne bolezni (MRD - minimal residual disease) med bolniki z OCR (CR ali CRi), n (%)	n = 39 38 (97%)	n = 39 38 (97 %)
Trajanje remisije, mediana v mesecih [95-% IZ] ^b Mediana razpona v mesecih	14,6 [9,4; NE] ^c (0,03+; 24,08+)	14,6 [9,4; NE] ^c (0,03+; 24,08+)

IZ, interval zaupanja; CR, popolna remisija; NE, ni mogoče oceniti (not estimable); OS, celokupno preživetje (overall survival)

- Od 71 bolnikov, ki so bili vključeni (in pri katerih je bila opravljena levkafereza), je 57 bolnikov prejelo pripravljano kemoterapijo, 55 bolnikov pa zdravilo Tecartus.
- Preiskovanci so bili krnjeni ob zadnji ocenljivi oceni bolezni pred začetkom novega zdravljenja proti raku (razen ponovne uporabe zaviralca tirozin kinaze) ali alogensko SCT, da bi izključili kakršenkoli prispevek novega zdravljenja k DOR, ki bi lahko vplival na prispevek KTE-X19. Rezultati analiz, pri katerih niso krnili poznejših alogenskih SCT ali začetka novega zdravljenja proti raku, so bili skladni z analizami, pri katerih so dogodke krnili.
- Trajanje remisije je bilo opredeljeno le za preiskovance, ki so dosegli OCR, zato so bili rezultati analize pri FAS in mITT enaki.

Slika 2 Kaplan-Meierjeva ocena DOR v naboru za analizo mITT ^a



- Ocena DOR je bila opredeljena le za preiskovance, ki so dosegli OCR, zato so bili rezultati analize pri FAS in mITT enaki.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Tecartus za eno ali več podskupin pediatrične populacije z B-celično ALL in odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Tecartus za zdravljenje ALL pri pediatrični populaciji, ki tehta manj kot 6 kg (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pogojno dovoljenje

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“.

To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu za populacijo bolnikov z MCL in ALL.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Celična kinetika

Limfom plašnih celic

Po infundiranju 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celic/kg zdravila Tecartus v študiji ZUMA-2 so se anti-CD19 CAR T-celice na začetku hitro razširile, čemur je po 3 mesecih sledil padec na skoraj izhodiščne ravni. Največje vrednosti anti-CD19 CAR T-celic so se pojavile v prvih 7 do 15 dneh po infundiranju.

Pri bolnikih z MCL je bilo število anti-CD19 CAR T-celic v krvi povezano z objektivnim odzivom (CR ali PR) (preglednica 8).

Preglednica 8 Povzetek farmakokinetike breksukabtagen avtolevcela v študiji ZUMA-2

Število anti-CD19 CAR T-celic	Odzivni bolniki (CR ali PR) (N = 63)	Neodzivni bolniki (N = 5)	p-vrednost
Največja vrednost (št. celic/ μ l) Mediana [najm., najv.], n	97,52 [0,24; 2.589,47], 62	0,39 [0,16; 22,02], 5	0,0020
AUC ₀₋₂₈ (št. celic/ μ l na dan) Mediana [najm., najv.], n	1.386,28 [3,83 do $2,77 \times 10^4$], 62	5,51 [1,81; 293,86], 5	0,0013

p-vrednost je izračunana z Wilcoxonovim testom

Mediane največje vrednosti anti-CD19 CAR T-celic so bile 74,08 celic/ μ l pri bolnikih z MCL, starih ≥ 65 let (n = 39), in 112,45 celic/ μ l pri bolnikih z MCL, starih < 65 let (n = 28). Mediane vrednosti AUC anti-CD19 CAR T-celic so bile 876,48 celic/ μ l na dan pri bolnikih z MCL, starih ≥ 65 let, in 1640,21 celic/ μ l na dan pri bolnikih z MCL, starih < 65 let.

Akutna limfoblastna levkemija

Po infundiranju ciljnega odmerka 1×10^6 anti-CD19 CAR T-celic/kg zdravila Tecartus v študiji ZUMA-3 (2. faza) so anti-CD19 CAR T-celice na začetku doživele hitro ekspanzijo, nato pa je sledil upad do skoraj izhodiščne vrednosti do 3. meseca. Mediana časa do največjih vrednosti anti-CD19 CAR T-celic je bila znotraj prvih 15 dni po infundiranju zdravila Tecartus.

Povzetek farmakokinetike zdravila Tecartus v daljšem časovnem obdobju na podlagi osrednje ocene po splošnem odzivu je v preglednici 9.

Preglednica 9 Povzetek farmakokinetike breksukabtagen avtolevcela v študiji 2. faze ZUMA-3

Število anti-CD19 CAR T-celic	Bolniki s celokupno popolno remisijo (CR/CRi) (N = 39)	Bolniki z nepopolno remisijo ^a (N = 16)	p-vrednost
Največja vrednost (celic/ μ l) Mediana [najm.; najv.], n	38,35 [1,31, 1.533,4], 36 ^b	0,49 [0,00; 183,50], 14 ^b	0,0001 ^c
AUC ₀₋₂₈ (celic/ μ l na dan) Mediana [najm.; najv.], n	424,03 [14,12 do 19.390,42], 36 ^b	4,12 [0,00; 642,25], 14 ^b	0,0001 ^c

a. Trije od 39 preiskovancev, ki so dosegli CR ali CRi, in 2 od 16 preiskovancev, ki nista imela CR/CRi, ni imelo podatkov za anti-CD19 CAR T-celice za noben obisk po infundiranju.

b. Nepopolna remisija je vključevala vse preiskovance, ki niso imeli CR/CRi, katerih odziv je bil razvrščen kot odziv z nepopolno remisijo z delnim hematološkim okrevanjem, hipoplastični ali aplastični kostni mozeg brez blastov (N = 4), delni odziv (N = 0), brez odziva (N = 9), ali ni mogoče oceniti (N = 3).

c. p-vrednost je izračunana z Wilcoxonovim testom

Mediani največje vrednosti anti-CD19 CAR T-celic sta bili 34,8 celic/ μ l pri bolnikih z ALL, starih ≥ 65 let (n = 8), in 17,4 celic/ μ l pri bolnikih z ALL, starih < 65 let (n = 47). Mediani vrednosti AUC anti-CD19 CAR T-celic sta bili 425,0 celic/ μ l na dan pri bolnikih z ALL, starih ≥ 65 let, in 137,7 celic/ μ l na dan pri bolnikih, starih < 65 let.

Pri bolnikih z MCL in ALL spol ni bistveno vplival na vrednosti AUC_{Dan 0-28} in C_{max} zdravila Tecartus.

Študij z zdravilom Tecartus pri bolnikih z okvaro jeter in ledvic niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Tecartus so spremenjene človeške T-celice, zato ni reprezentativnih testov *in vitro*, modelov *ex vivo* ali modelov *in vivo*, s katerimi bi lahko natančno preučili toksikološke značilnosti zdravila za ljudi. Zato tradicionalnih toksikoloških študij, ki se uporabljajo za razvoj zdravila, niso izvedli.

Študij kancerogenosti ali genotoksičnosti niso izvedli.

Študij za oceno učinka tega zdravljenja na plodnost, sposobnost razmnoževanja in razvoj niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Cryostor CS10 (vsebuje DMSO)
natrijev klorid
humani albumin

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Zdravilo Tecartus je stabilno 1 leto, če se shranjuje zamrznjeno v parni fazi tekočega dušika ($\leq -150^{\circ}\text{C}$).

Zdravilo Tecartus je po odtajanju stabilno do 3 ure pri sobni temperaturi (20°C – 25°C). Vendar pa je infundiranje zdravila Tecartus treba začeti v 30 minutah po koncu odtajanja, skupni čas infundiranja pa ne sme preseči 30 minut.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo Tecartus je treba shranjevati v parni fazi tekočega dušika (pri $\leq -150^{\circ}\text{C}$) in mora ostati zamrznjeno, dokler ni bolnik pripravljen na zdravljenje, da se zagotovi dajanje viabilnih avtolognih celic bolniku. Odtajanje zdravila se ne sme ponovno zamrzniti.

Za pogoje shranjevanja odtajanega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

Vreča iz etilenvinilacetata za krioshranjevanje z zatesnjeno cevko za dodajanje in dvema razpoložljivima vbodnima priključkoma, ki vsebuje približno 68 ml celične disperzije.

Vsaka vreča za krioshranjevanje je posamično pakirana v transportno kovinsko kaseto.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Obsevanje bi lahko povzročilo inaktivacijo zdravila.

Varnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Znotraj ustanove se lahko zdravilo Tecartus transportira le v zaprtih, nelomljivih vsebnikih, ki ne puščajo.

To zdravilo vsebuje krvne celice človeškega izvora. Zdravstveni delavci, ki ravnajo z zdravilom Tecartus, morajo v izogib morebitnemu prenosu nalezljivih bolezni sprejeti ustrezne previdnostne ukrepe (uporaba rokavic in zaščita oči).

Priprava pred dajanjem

- Potrdite, da se identiteta (ID) bolnika ujema z edinstvenimi informacijami o bolniku na kovinski kaseti z zdravilom Tecartus.
- Če se podatki na nalepki, specifični za bolnika, ne ujemajo s podatki bolnika, ki bo zdravilo prejel, infuzijske vreče zdravila Tecartus ne smete vzeti iz kovinske kasete.
- Infuzijsko vrečo vzemite iz kovinske kasete šele, ko je identiteta bolnika potrjena.
- Preverite, ali se informacije o bolniku na nalepki kovinske kasete ujemajo s tistimi na nalepki na vreči.
- Pred odtajanjem infuzijske vreče preverite, da ni vsebnik poškodovan. Če je vreča poškodovana, upoštevajte lokalne smernice za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora (in takoj obvestite imetnika Kite).

Odtajanje

- Infuzijsko vrečo dajte v drugo vrečo.
- Zdravilo Tecartus odtajajte pri približno 37 °C v vodni kopeli ali z metodo suhega odtajanja, tako da v infuzijski vreči ni več vidnega ledu. Nežno mešajte vsebino vreče, da se grudice celičnega materiala razpustijo. Če so v vsebini vreče še vedno vidne celične grudice, nadaljujte z nežnim mešanjem. Majhne grudice celičnega materiala se morajo z nežnim ročnim mešanjem razpustiti. Pred infundiranjem zdravila Tecartus ne smete izpirati, centrifugirati in/ali ponovno suspendirati v novem mediju. Odtajanje običajno traja od 3 do 5 minut.
- Odtajano zdravilo Tecartus je do 3 ure stabilno pri sobni temperaturi (20 °C–25 °C). Vendar pa je infundiranje zdravila Tecartus treba začeti v 30 minutah po koncu odtajanja.

Dajanje

- Samo za enkratno avtologno uporabo.
- Pred infundiranjem in v obdobju spremljanja morata biti pripravljena tocilizumab in oprema za ukrepanje v nujnih primerih. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu zdravil Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency shortage catalogue), morajo biti pred infundiranjem namesto tocilizumaba na voljo ustrezni drugi ukrepi za zdravljenje CRS.
- Filtra za odstranjevanje levkocitov ne smete uporabiti.
- Pri dajanju zdravila Tecartus se priporoča centralni venski dostop.
- Ponovno potrdite ujemanje identitete bolnika z edinstvenimi informacijami o bolniku na vreči zdravila Tecartus.
- Cevje pred infundiranjem napolnite z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (0,154 mmol natrija na ml).
- Celotno vsebino vreče zdravila Tecartus infundirajte v 30 minutah s težnostjo ali peristaltično črpalko.
- Med infundiranjem nežno mešajte vsebino vreče, da preprečite nastajanje celičnih grudic.
- Po infundiranju celotne vsebine vreče z zdravilom cevje splaknite z enako hitrostjo infundiranja z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (0,154 mmol natrija na ml), da se zagotovi vnos celotne količine zdravila.

Varnostni ukrepi, ki jih je treba izvesti pri odstranjevanju zdravila

Z neuporabljenim zdravilom ali materialom, ki je bil v stiku z zdravilom Tecartus (trdi in tekoči odpadki), je treba ravnati in ga odstraniti kot potencialno kužne odpadke v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora.

Nenamerna izpostavljenost

V primeru nenamerne izpostavljenosti zdravilu Tecartus je treba upoštevati lokalne smernice za ravnanje z materialom človeškega izvora. Delovne površine in materiale, ki so morda bili v stiku z zdravilom Tecartus, je treba dekontaminirati z ustreznim razkužilom.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1492/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. december 2020
Datum zadnjega podaljšanja: 18. november 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
California
CA 90245
Združene države Amerike

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Nizozemska

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Nizozemska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Ključni elementi:

Razpoložljivost tocilizumaba in usposobljenost ustanove

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da so bolnišnice in pridruženi terapevtski centri, v katerih dajejo zdravilo Tecartus, usposobljeni v skladu z dogovorjenim programom nadzorovanega dostopa, in sicer mora:

- zagotoviti takojšnji dostop do enega odmerka tocilizumaba na licu mesta za vsakega bolnika pred infundiranjem zdravila Tecartus. Terapevtski center mora imeti dostop do dodatnega odmerka tocilizumaba v 8 urah od vsakega predhodnega odmerka. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu zdravil Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency shortage catalogue), je treba zagotoviti, da so na licu mesta namesto tocilizumaba na voljo ustrezni drugi ukrepi za zdravljenje CRS;
- zagotoviti, da so zdravstveni delavci, ki sodelujejo pri zdravljenju bolnika, opravili izobraževalni program.

Izobraževalni program—Pred prihodom zdravila Tecartus na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom glede vsebine in oblike izobraževalnih gradiv dogovoriti s pristojnim nacionalnim organom.

Izobraževalni program za zdravstvene delavce

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, kjer je zdravilo Tecartus na trgu, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo zdravilo Tecartus predpisovali, izdajali in dajali, prejeli gradivo z napotki za:

- zagotovitev informacij o varnosti in učinkovitosti iz dolgoročnega spremljanja v študiji in pomenu prispevanja k taki študiji,
- lažjo identifikacijo CRS in resnih nevroloških neželenih učinkov,
- lažjo obravnavo CRS in resnih nevroloških neželenih učinkov,
- zagotovitev ustreznega spremljanja CRS in resnih nevroloških neželenih učinkov,
- lažje posredovanje vseh pomembnih informacij bolnikom,
- zagotovitev ustreznega in pravnega poročanja neželenih učinkov,
- zagotovitev podrobnih navodil glede postopka odtajanja zdravila,
- zagotovitev, da je pred zdravljenjem bolnika v ustanovi na voljo vsaj 1 odmerek tocilizumaba za vsakega bolnika. Usposobljeni zdravstveni center mora imeti v 8 urah dostop do dodatnih odmerkov tocilizumaba; v izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu zdravil Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency shortage catalogue), je treba zagotoviti, da so na licu mesta namesto tocilizumaba na voljo ustrezni drugi ukrepi za zdravljenje CRS.

Izobraževalni program za bolnika

Bolnike je treba obvestiti in jim pojasniti:

- tveganja CRS in resnih nevroloških neželenih učinkov, povezanih z zdravilom Tecartus,
- potrebo po takojšnjem poročanju o simptomih zdravniku, ki vodi zdravljenje,
- potrebo, da vsaj 4 tedne po infundiranju zdravila Tecartus ostanejo blizu lokacije, kjer so prejeli zdravilo Tecartus,
- potrebo, da imajo opozorilno kartico za bolnika vedno s seboj.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za nadaljnjo karakterizacijo dolgotrajne učinkovitosti in varnosti zdravila Tecartus pri odraslih bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim limfomom plaščnih celic (MCL - mantle cell lymphoma) in pri odraslih bolnikih s ponovljeno ali neodzivno akutno limfoblastno levkemijo (ALL) mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate prospektivne študije na podlagi podatkov iz registra, v skladu z dogovorjenim protokolom.	MCL: 30. junij 2042 ALL: 31. december 2042

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za potrditev dolgotrajne učinkovitosti in varnosti zdravila Tecartus pri odraslih bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim MCL in razmerja med koristmi in tveganji za ženske, starejše in hudo bolne bolnike mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate prospektivne študije, ki proučuje učinkovitost in varnost na podlagi podatkov iz istega registra, ki se uporablja za karakterizacijo dolgotrajne učinkovitosti in varnosti zdravila Tecartus, v skladu z dogovorjenim protokolom.	30. september 2025
Za potrditev dolgotrajne učinkovitosti in varnosti zdravila Tecartus pri odraslih bolnikih s ponovljeno ali neodzivno ALL mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate spremljanja iz klinične študije ZUMA-3 (1. del in 2. del).	31. oktober 2024
Za potrditev dolgotrajne učinkovitosti in varnosti zdravila Tecartus pri odraslih bolnikih s ponovljeno ali neodzivno ALL mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate prospektivne, opazovalne študije na podlagi podatkov iz registra v skladu z dogovorjenim protokolom.	31. december 2027

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KOVINSKA KASETA

1. IME ZDRAVILA

Tecartus $0,4-2 \times 10^8$ celic disperzija za infundiranje
breksukabtagen avtolevcel (CAR+ viabilne T-celice)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Avtologne človeške T-celice, transducirane z retrovirusnim vektorjem, ki kodira anti-CD19 himerni antigenski receptor (CAR).
To zdravilo vsebuje celice človeškega izvora.

Vsebuje: 0,4 do 2×10^8 CAR+ viabilnih T-celic.

3 SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: Cryostor CS10 (vsebuje DMSO), humani albumin, natrijev klorid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje

Ena sterilna vreča za infundiranje.

Vsebina: približno 68 ml celične disperzije.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne obsevajte.

Med odtajanjem nežno mešajte vsebino vreče.

NE uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.

STOP– pred infundiranjem potrdite identiteto bolnika.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za intravensko uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Samo za avtologno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte zamrznjeno v parni fazi tekočega dušika pri ≤ -150 °C.
Ne zamrzujte ponovno.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje krvne celice človeškega izvora. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi o ravnanju z odpadnim materialom človeškega izvora.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1492/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot:
Kite ID bolnika:
Dodaten ID bolnika:
Ime bolnika:
Datum rojstva bolnika:
SEC:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

INFUZIJSKA VREČA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Tecartus $0,4-2 \times 10^8$ celic disperzija za infundiranje
breksukabtagen avtolevcel (CAR+ viabilne T-celice)
Samo za intravensko uporabo.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot:
Kite ID bolnika:
Dodaten ID bolnika:
Ime bolnika:
Datum rojstva bolnika:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Vsebina: približno 68 ml celične disperzije.

6. DRUGI PODATKI

Samo za avtologno uporabo.
Preverite ID bolnika.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Tecartus 0,4–2 × 10⁸ celic disperzija za infundiranje breksukabtagen avtolevcel (CAR+ viabilne T-celice)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden prejmete to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal opozorilno kartico za bolnika. Natančno jo preberite in upoštevajte navodila na njej.
- Če greste k zdravniku ali medicinski sestri ali pa v bolnišnico, vedno pokažite opozorilno kartico za bolnika.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tecartus in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Tecartus
3. Kako se daje zdravilo Tecartus
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tecartus
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tecartus in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tecartus je zdravilo za gensko zdravljenje limfoma plaščnih celic in akutne limfoblastne levkemije B-celic pri odraslih. Uporablja se, ko druga zdravila pri vas ne učinkujejo več (ponovljena ali neodzivna bolezen). Zdravilo je izdelano posebej za vas iz vaših lastnih belih krvnih celic, ki so bile spremenjene, in se imenuje breksukabtagen avtolevcel.

Limfom plaščnih celic in akutna limfoblastna levkemija B-celic sta raka dela imunskega sistema (telesne obrambe). Prizadeneta vrsto belih krvnih celic, ki se imenujejo B-limfociti. Tako pri limfomu plaščnih celic kot pri akutni limfoblastni levkemiji B-celic se B-limfociti nenadzorovano razraščajo in se kopičijo v limfnem tkivu, kostnem mozgu ali krvi.

Kako deluje zdravilo Tecartus

Bele krvne celice vzamejo iz vaše krvi in jih gensko spremenijo tako, da lahko ciljno delujejo na rakave celice v vašem telesu. Po tem, ko zdravilo Tecartus infundirajo v vašo kri, spremenjene bele krvne celice uničijo rakave celice.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Tecartus

Zdravila Tecartus ne smete dobiti

- če ste alergični na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da ste morda alergični, se posvetujte z zdravnikom;

- če ne morete prejeti zdravila za zmanjšanje števila belih krvnih celic v krvi (*limfodeplecijska kemoterapija*) (glejte tudi poglavje 3, Kako se daje zdravilo Tecartus).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Tecartus je narejeno iz vaših lastnih belih krvnih celic in ga lahko prejmete samo vi (*avtologna uporaba*).

Preiskave in pregledi

Preden boste dobili zdravilo Tecartus, bo zdravnik:

- Pregledal vaša pljuča, srce, ledvice in krvni tlak.
- Preveril, ali imate znake okužbe ali vnetja, in se odločil, ali se morate zdraviti, preden boste prejeli zdravilo Tecartus.
- Preveril, ali se vaša rakava bolezen slabša.
- Preveril, ali imate znake bolezni presadka proti gostitelju, ki se lahko pojavi po presaditvi. To se zgodi, ko presajene celice napadajo vaše telo in povzročijo simptome, kot so izpuščaji, siljenje na bruhanje, bruhanje, driska in krvavo blato.
- Preveril prisotnost sečne kisline v krvi in število rakavih celic v krvi. To bo pokazalo, ali je verjetno, da bi se pri vas razvilo stanje, ki se imenuje *sindrom tumorske lize*. Morda boste dobili zdravila za preprečevanje tega stanja.
- Preveril, ali imate okužbo s hepatitisom B, hepatitisom C ali HIV.
- Preveril, ali ste bili v predhodnih 6 tednih cepljeni in ali se nameravate cepiti v naslednjih nekaj mesecih.
- Preveril, ali ste predhodno prejeli zdravilo, ki se veže na beljakovino, imenovano CD19.

V nekaterih primerih morda načrtovanega zdravljenja z zdravilom Tecartus ne bo mogoče začeti. Če se infundiranje zdravila Tecartus odloži za več kot 2 tedna po limfodeplecijski kemoterapiji, boste morda morali prejeti dodatno kemoterapijo (glejte tudi poglavje 3, Kako se daje zdravilo Tecartus).

Po prejemu zdravila Tecartus

Zdravniku ali medicinski sestri takoj povejte ali poiščite nujno pomoč, če opazite kaj od naslednjega:

- mrzlico, izjemno utrujenost, šibkost, omotičnost, glavobol, kašelj, kratko sapo, hitro ali neredno bitje srca, hudo siljenje na bruhanje, bruhanje ali drisko, saj so lahko to simptomi bolezni, znane kot sindrom sproščanja citokinov. Po zdravljenju z zdravilom Tecartus si 3 do 4 tedne dvakrat na dan merite telesno temperaturo. Če je temperatura zvišana, pojdite takoj k zdravniku;
- krče, tresenje, težave z govorom ali nerazločno govorjenje, izgubo zavesti ali zmanjšano raven zavesti, zmedenost in dezorientiranost, izgubo ravnotežja ali koordinacije;
- zvišano telesno temperaturo (npr. nad 38 °C), ki je lahko simptom okužbe;
- izjemno utrujenost, šibkost ali kratko sapo, kar so lahko simptomi pomanjkanja rdečih krvnih celic;
- hitrejše krvavitve ali podplutbe, kar so lahko simptomi nizke ravni celic v krvi, imenovanih trombociti.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas (ali niste prepričani), se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Zdravnik bo redno preverjal števila vaših krvnih celic, saj se lahko število krvnih celic in drugih sestavin krvi zmanjša.

Prosili vas bodo, da se vključite v register za vsaj 15 let, da bi boljše razumeli dolgoročne učinke zdravila Tecartus.

Ne darujte krvi, organov, tkiv ali celic za presaditev.

Otroci, mladostniki in mladi odrasli

Zdravilo Tecartus se ne sme uporabiti pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, ali mladih odraslih, mlajših od 26 let.

Druga zdravila in zdravilo Tecartus

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Preden boste dobili zdravilo Tecartus, povejte zdravniku ali medicinski sestri, če jemljete kakršna koli zdravila, ki slabijo vaš imunski sistem, kot so kortikosteroidi, saj lahko ta zdravila vplivajo na učinek zdravila Tecartus.

Še zlasti ne smete biti cepljeni z nekaterimi cepivi, ki se imenujejo živa cepiva:

- 6 tednov pred kratkim režimom kemoterapije (imenovane limfodeplecijska kemoterapija), s katero se vaše telo pripravi na celice zdravila Tecartus;
- med zdravljenjem z zdravilom Tecartus;
- po zdravljenju, ko vaš imunski sistem okreva.

Če se morate cepiti s katerim koli cepivom, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden boste dobili to zdravilo. To je zato, ker učinki zdravila Tecartus pri nosečnicah ali doječih materah niso znani in bi lahko zdravilo škodovalo vašemu nerojenemu ali dojenemu otroku.

- Če ste noseči ali menite, da ste noseči po zdravljenju z zdravilom Tecartus, se takoj posvetujte z zdravnikom.
- Pred začetkom zdravljenja boste opravili test nosečnosti. Zdravilo Tecartus lahko dobite samo, če rezultat testa pokaže, da niste noseči.

Če ste dobili zdravilo Tecartus, se o nosečnosti pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Tecartus lahko povzroči težave, kot so spremenjena ali zmanjšana zavest, zmedenost in epileptični napadi (krči) v 8 tednih po dajanju.

Ne vozite, ne upravljajte strojev in ne sodelujte v dejavnostih, pri katerih morate biti pozorni, še vsaj 8 tednov po zdravljenju z zdravilom Tecartus ali dokler vam zdravnik ne pove, da ste povsem okrevali.

Zdravilo Tecartus vsebuje natrij, dimetilsulfoksid (DMSO) in gentamicin

To zdravilo vsebuje 300 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) v eni infuzijski vreči. To je enako 15 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe. Vsebuje tudi DMSO in gentamicin, ki lahko povzročita hude preobčutljivostne reakcije.

3. Kako se daje zdravilo Tecartus

Zdravilo Tecartus vam bo vedno dal zdravstveni delavec.

- Ker se zdravilo Tecartus izdelava iz vaših lastnih krvnih celic, vam bodo za pripravo zdravila vzeli vaše celice. Zdravnik vam bo odvzel nekaj krvi s katetrom, nameščenim v vašo žilo (postopek, ki se imenuje *levkafereza*). Nekatere bele krvne celice bodo izločili iz krvi, nato pa bodo preostanek krvi vrnili v žilo. To lahko traja od 3 do 6 ur; morda bo treba postopek ponoviti.
- Vaše bele krvne celice se pošljejo v proizvodni center za izdelavo vašega zdravila Tecartus. Običajno proizvodnja zdravila Tecartus traja približno od 2 do 3 tedne, vendar se lahko čas razlikuje.

Zdravila, ki se dajejo pred zdravljenjem z zdravilom Tecartus

Nekaj dni pred prejemom zdravila Tecartus boste dobili limfodeplecijsko kemoterapijo, ki bo omogočila, da se spremenjene bele krvne celice iz zdravila Tecartus v vašem telesu namnožijo, ko prejmete zdravilo.

V 30 do 60 minutah, preden prejmete zdravilo Tecartus, boste morda prejeli druga zdravila. Ta pomagajo pri preprečevanju reakcij na infuzijo in zvišane telesne temperature. Ta druga zdravila lahko vključujejo:

- paracetamol,
- antihistaminik, na primer difenhidramin.

Kako boste prejeli zdravilo Tecartus

Zdravilo Tecartus vam bo vedno dal zdravnik v usposobljenem zdravstvenem centru.

- Zdravilo Tecartus se daje v obliki enkratnega odmerka.
- Zdravnik ali medicinska sestra vam bo dal/-a eno infuzijo zdravila Tecartus skozi kateter, vstavljen v veno (*intravenska infuzija*), kar bo trajalo približno 30 minut.
- Zdravilo Tecartus je gensko spremenjena različica vaših belih krvnih celic. Zdravstveni delavec, ki ravna z zdravilom, bo zato z ustreznimi varnostnimi ukrepi (nošenjem rokavic in očal) preprečil morebitni prenos kužnih bolezni in upošteval lokalne smernice za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora za čiščenje in odstranjevanje materialov, ki so bili z zdravilom v stiku.

Po tem, ko prejmete zdravilo Tecartus

- Še vsaj 4 tedne po prejemu zdravila Tecartus se zadržujte v bližini bolnišnice, kjer ste se zdravili. Zdravnik vam bo priporočil, da se vsaj 10 dni vsak dan vračate v bolnišnico ali da prvih 10 dni po zdravljenju z zdravilom Tecartus ostanete v bolnišnici. To zdravniku omogoči, da preverja delovanje zdravila in vam pomaga, če se pojavijo neželeni učinki.

Če izpustite termin za obisk, čim prej pokličite zdravnika ali center, v katerem se zdravite, da termin prestavite.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželenih učinkov ne poskušajte zdraviti sami.

Zdravilo Tecartus lahko povzroči neželene učinke, ki so lahko resni ali življenjsko nevarni. **Poiščite nujno zdravniško pomoč**, če se po infundiranju zdravila Tecartus pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- zvišana telesna temperatura, mrzlica, znižan krvni tlak, ki lahko povzroči simptome, kot sta omotica in vrtoglavica, tekočina v pljučih, kar je lahko resno ali usodno (vsi simptomi stanja, ki se imenuje *sindrom sproščanja citokinov*);
- izguba zavesti ali zmanjšana raven zavedanja, zmedenost ali izguba spomina zaradi motenj delovanja možganov, težave z govorjenjem ali nejasen govor, nenamerno tresenje (*tremor*), krči (*epileptični napadi*), nenadna zmedenost z vznemirjenostjo, dezorientacijo, halucinacijami ali razdražljivostjo (*delirij*);
- zvišana telesna temperatura ali mrzlica, ki sta lahko znaka okužbe.

Drugi možni neželeni učinki

Drugi neželeni učinki so navedeni spodaj. Če postanejo ti neželeni učinki hudi ali resni, to takoj povejte zdravniku.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- nenormalno nizko število belih krvnih celic, kar lahko poveča tveganje za okužbo;
- zmanjšanje števila celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi (*trombocitopenija*): simptomi lahko vključujejo čezmerno ali dolgotrajno krvavitev ali modrice;
- visok krvni tlak;
- zmanjšano število rdečih krvnih celic (celic, ki prenašajo kisik), kar lahko povzroči občutek izjemne utrujenosti z izgubo energije;
- izjemna utrujenost;
- hitro ali počasno utripanje srca;
- zmanjšanje količine kisika v telesnih tkivih: simptomi lahko vključujejo spremembe barve kože, zmedenost, hitro dihanje;
- kratka sapa, kašelj;
- prekomerna krvavitev;
- siljenje na bruhanje, zaprtost, driska, bolečina v trebuhu, bruhanje;
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih, bolečine v kosteh, bolečine v okončinah;
- pomanjkanje energije ali moči, šibkost mišic, oteženo premikanje, mišični krč;
- glavobol;
- težave z ledvicami, zaradi katerih v telesu zastaja tekočina oziroma se kopičijo tekočine v tkivu (*edem*), kar lahko povzroči povečanje telesne mase in težave z dihanjem;
- visoke ravni sečne kisline in sladkorja (glukoze), kar pokažejo krvne preiskave;
- nizke ravni natrija, magnezija, fosfata, kalija ali kalcija, kar pokažejo krvne preiskave;
- zmanjšan apetit, razjede v ustih;
- težave s spanjem, anksioznost;
- otekanje okončin, tekočina okoli pljuč (*plevralni izliv*);
- kožni izpuščaj ali težave s kožo;
- nizke ravni imunoglobulinov, vidne pri preiskavah krvi, kar lahko povzroči okužbe;
- zvišana raven jetrnih encimov, kar pokažejo krvne preiskave;
- bolečina v živcih.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- nizka raven albumina, kar pokažejo krvne preiskave;
- visoka raven bilirubina, kar pokažejo krvne preiskave;
- neredno utripanje srca (*aritmije*);
- izguba nadzora nad premikanjem telesa;
- suha usta, dehidracija, težave s požiranjem;
- zmanjšano izločanje urina (zaradi zgoraj opisanih težav z ledvicami);
- zasoplost (*dihalna odpoved*);
- težave z dihanjem, zaradi katerih ne morete govoriti v polnih stavkih, kašelj zaradi tekočine v pljučih;

- zvišan tlak znotraj lobanje;
- krvni strdki: simptomi lahko vključujejo bolečino v prsnem košu ali zgornjem delu hrbta, težave z dihanjem, izkašljevanje krvi ali krčevito bolečino, otekanje ene noge, toplo in potemnelo kožo okoli bolečega predela;
- spremenjena sposobnost krvi za tvorbo strdkov (*koagulopatija*): simptomi so lahko prekomerne ali dolgotrajne krvavitve ali modrice;
- spremembe vida, ki otežujejo vid (okvara vida);
- preobčutljivost: simptomi, kot so izpuščaji, koprivnica, srbenje, oteklina in anafilaksa.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tecartus

Naslednje informacije so namenjene samo zdravnikom:

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki vsebnika in infuzijski vreči poleg oznake EXP.

Shranjujte zamrznjeno v parni fazi tekočega dušika pri ≤ -150 °C do odtajanja pred uporabo. Ne zamrzujte ponovno.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tecartus

Učinkovina je breksukabtagen avtolevcel ($0,4 - 2 \times 10^8$ celic disperzija za infundiranje). Ena infuzijska vreča za enkratno uporabo, specifična za bolnika, vsebuje disperzijo anti-CD19 CAR-pozitivnih viabilnih T-celic v približno 68 ml za ciljni odmerek 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitivnih viabilnih T-celic/kg za bolnike z limfomom plaščnih celic in ciljni odmerek 1×10^6 anti-CD19 CAR-pozitivnih viabilnih T-celic/kg za bolnike z akutno limfoblastno levkemijo B-celic.

Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so: Cryostor CS10 (vsebuje DMSO), natrijev klorid, humani albumin. Glejte poglavje 2 „Zdravilo Tecartus vsebuje natrij, dimetil sulfoksid (DMSO) in gentamicin”.

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene krvne celice človeškega izvora.

Izgled zdravila Tecartus in vsebina pakiranja

Zdravilo Tecartus je bistra do motna, bela do rdeča disperzija za infundiranje, na voljo v infuzijski vreči, posamično pakirani v kovinsko kaseto. Ena infuzijska vreča vsebuje približno 68 ml celične disperzije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Nizozemska

Proizvajalec

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél : + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“.

To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu.

Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

<----->

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pred dajanjem zdravila Tecartus je pomembno, da preberete celotno vsebino tega postopka.

Varnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo Tecartus je treba znotraj ustanove transportirati le v zaprtih, nelomljivih vsebnikih, ki ne puščajo.

To zdravilo vsebuje krvne celice človeškega izvora. Zdravstveni delavci, ki ravnajo z zdravilom Tecartus, morajo upoštevati primerne previdnostne ukrepe (nošenje rokavic in zaščite za oči), da preprečijo potencialni prenos kužnih bolezni.

Delovne površine in materiale, ki so lahko bili v stiku z zdravilom Tecartus, je treba dekontaminirati v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z odpadki človeškega izvora.

Priprava pred dajanjem

- Potrdite, da se identiteta (ID) bolnika ujema z edinstvenimi informacijami o bolniku na kovinski kaseti z zdravilom Tecartus.
- Če se podatki na nalepki, specifični za bolnika, ne ujemajo s podatki bolnika, ki ga nameravate zdraviti, infuzijske vreče zdravila Tecartus ne smete vzeti iz kovinske kasete.
- Infuzijsko vrečo z zdravilom vzemite iz kovinske kasete šele, ko je identiteta bolnika potrjena.
- Preverite, ali se informacije o bolniku na nalepki kovinske kasete ujemajo s tistimi na nalepki na vreči.

- Pred odtajanjem infuzijske vreče z zdravilom preverite, da ni vsebnik poškodovan. Če je vreča poškodovana, upoštevajte lokalne smernice za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora (ali se takoj obrnite na družbo Kite).

Odtajanje

- Infuzijsko vrečo položite v drugo vrečo.
- Zdravilo Tecartus odtajajte na približno 37 °C v vodni kopeli ali z metodo suhega odtajanja, tako dolgo, da v infuzijski vreči ni več vidnega ledu. Vsebino vreče nežno mešajte, da se grudice celičnega materiala razpustijo. Če so v vsebini vreče še vedno vidne celične grudice, nadaljujte z nežnim mešanjem. Majhne grudice celičnega materiala se morajo z nežnim ročnim mešanjem razpustiti. Pred infundiranjem zdravila Tecartus ne smete izpirati, centrifugirati in/ali ponovno suspendirati v novem mediju. Odtajanje običajno traja od 3 do 5 minut.
- Odtajano zdravilo Tecartus je do 3 ure stabilno pri sobni temperaturi (20 °C–25 °C). Vendar pa je infundiranje treba začeti v 30 minutah po koncu odtajanja.

NE uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.

Dajanje

- Zdravilo mora/-jo v usposobljenem terapevtskem centru dajati zdravnik/-i z izkušnjami z zdravljenjem hematoloških malignih obolenj in je/so usposobljen/-i za dajanje zdravila in obravnavo bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tecartus.
- Zagotoviti je treba, da je pred infundiranjem in v obdobju okrevanja za vsakega bolnika na voljo vsaj 1 odmerek tocilizumaba in oprema za ukrepanje v nujnih primerih. Bolnišnice in njihovi povezani centri morajo imeti dostop do dodatnega odmerka tocilizumaba v 8 urah od vsakega predhodnega odmerka. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu zdravil Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency shortage catalogue), je treba zagotoviti, da so na licu mesta namesto tocilizumaba na voljo ustrezni drugi ukrepi za zdravljenje CRS.
- Identiteta bolnika se mora ujemati z edinstvenimi informacijami o bolniku na vreči za infundiranje.
- Zdravilo Tecartus je samo za avtologno uporabo.
- Zdravilo Tecartus je treba dati v obliki 30-minutne intravenske infuzije z intravenskim cevjem brez lateksa in brez filtra za odstranjevanje levkocitov s težnostjo ali s peristaltično črpalko.
- Med infundiranjem vsebino vreče nežno mešajte, da preprečite nastajanje celičnih grudic. Infundirati je treba celotno vsebino infuzijske vreče.
- Pred infundiranjem je treba cevje napolniti s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol natrija na ml) za injiciranje, nato pa ga je treba z njo izprati. Po infundiranju celotne količine zdravila Tecartus je treba infuzijsko vrečo izprati z 10 do 30 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, s čimer zagotovite, da ste v bolnika infundirali čim več celic.

Varnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila

Z neuporabljenim zdravilom ali morebitnimi odpadnimi materiali, ki so bili v stiku z zdravilom Tecartus (trdi in tekoči odpadki), je treba ravnati in jih odstraniti kot potencialno kužne odpadke v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora.

Nenamerna izpostavljenost

- V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalne smernice za ravnanje z materialom človeškega izvora, ki lahko vključujejo umivanje kontaminirane kože in odstranjevanje kontaminiranih oblačil. Delovne površine in materiale, ki so morda bili v stiku z zdravilom Tecartus, je treba dekontaminirati z ustreznim razkužilom.

PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **enoletni tržni zaščiti**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je pregledal podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, pri čemer je upošteval določbe člena 14(11) Uredbe (ES) št. 726/2004, in meni, da nova terapevtska indikacija prinaša pomembno klinično korist v primerjavi z obstoječimi terapijami, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.