

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tecartus 0,4 – 2×10^8 sejt diszperziós infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

A Tecartus (brexukabtagén autoleucel) genetikailag módosított autológ sejtek felhasználásával készült gyógyszer, amely a CD28 ko-stimulátoros doménhez és CD3 zéta jelátviteli doménhez kapcsolódó, rágcsáló anti-CD19 egyláncú változó fragmenst (scFv) tartalmazó anti-CD19 kiméra antigénreceptort (CAR) expresszáló retrovirális vektorral *ex vivo* transzdukált T-sejteket tartalmaz.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

Köpenysejtes lymphoma (Mantle cell lymphoma - MCL)

A Tecartus betegspecifikus infúziós zsákonként brexukabtagén autoleucelt tartalmaz, amelyben az anti-CD19 kiméra antigénreceptort expresszáló, genetikailag módosított autológ T-sejtek (CAR-pozitív, életképes T-sejtek) koncentrációja gyártási tételtől függően változik. A gyógyszer kiszerezési egysége egy infúziós zsák, amely 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt/testtömegkilogramm céldózishoz elegendő diszperziós infúziót, összesen legfeljebb 2×10^8 anti-CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejtet (tartomány: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ sejt/kg) tartalmaz Cryostor CS10 oldatban szuszpendálva.

Körülbelül 68 ml diszperziós infúziót tartalmaz infúziós zsákonként.

Acut lymphoblastos leukaemia

A Tecartus betegspecifikus infúziós zsákonként brexukabtagén autoleucelt tartalmaz, amelyben az anti-CD19 kiméra antigénreceptort expresszáló, genetikailag módosított autológ T-sejtek (CAR-pozitív, életképes T-sejtek) koncentrációja gyártási tételtől függően változik. A gyógyszer kiszerezési egysége egy infúziós zsák, amely 1×10^6 anti-CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt/testtömegkilogramm céldózishoz elegendő diszperziós infúziót, összesen legfeljebb 1×10^8 anti-CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejtet tartalmaz Cryostor CS10 oldatban szuszpendálva.

Körülbelül 68 ml diszperziós infúziót tartalmaz infúziós zsákonként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

300 mg nátriumot tartalmaz.

0,05 ml dimetil-szulfoxidot (DMSO) tartalmaz milliliterenként a Tecartus minden egyes dózisa.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszperziós infúzió.

Átlátszó–opálos színű diszperzió, színe fehértől vörösig terjedhet.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Köpenysejtes lymphoma

A Tecartus relabáló vagy refrakter köpenysejtes lymphomában (mantle cell lymphoma, MCL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott kettő vagy több, Bruton-féle tirozin-kináz- (BTK) inhibitorot is tartalmazó szisztémás kezelést követően.

Acut lymphoblastos leukaemia

A Tecartus relabáló vagy refrakter B-sejt-prekurzor acut lymphoblastos leukaemiában (ALL) szenvedő, 26 évesnél idősebb felnőtt betegek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Tecartus-kezelést minősített kezelési központban a hematológiai malignitások kezelésében jártas és a Tecartus-szal kezelt betegek kezelésében és gyógyszerelésében képzett orvosnak kell végeznie. Az infúzió beadása előtt legalább 1 dózis tocilizumabnak és sürgősségi felszerelésnek rendelkezésre kell állnia citokin-felszabadulási szindróma (CRS) esetén történő alkalmazás céljára. A kezelést végző intézet számára biztosítani kell a hozzáférést egy további tocilizumab-adaghoz minden egyes előző adag beadásától számított 8 órán belül. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt nem áll rendelkezésre, az infúzió előtt a tocilizumabot helyettesítő megfelelő alternatív kezelési módnak kell rendelkezésre állnia a CRS kezelésére.

Adagolás

A Tecartus kizárólag autológ alkalmazásra szolgál (lásd 4.4 pont).

Köpenysejtes lymphoma

A kezelés egyadagos tartályban kiszertelt, CAR-pozitív, életképes T-sejtet tartalmazó diszperziós infúzió. A céldózis 2×10^6 CAR-pozitív, életképes T-sejt testtömeg-kilogrammonként (tartomány: 1×10^6 – 2×10^6 sejt/kg), de legfeljebb 2×10^8 CAR-pozitív, életképes T-sejt 100 kg-os vagy afeletti testtömegű betegeknél.

A Tecartus infúziót az MCL-ben szenvedő betegeknek adott lymphodepletáló kemoterápia befejezése után 3–14 nappal javasolt beadni. A kezelés elérhetőségét meg kell erősíteni a lymphodepletáló kezelés megkezdése előtt.

MCL-ben szenvedő betegek előkezelése (lymphodepletáló kemoterápia)

- A Tecartus infúzió beadása előtt 500 mg/m^2 ciklofoszfamidból és 30 mg/m^2 fludarabinból álló lymphodepletáló kemoterápiás kezelést kell adni. A javasolt napok a Tecartus infúzió beadása előtti 5., 4. és 3. napon javasolt beadni.

Acut lymphoblastos leukaemia

A kezelés egyadagos tartályban kiszertelt, CAR-pozitív, életképes T-sejtet tartalmazó diszperziós infúzió. A céldózis 1×10^6 CAR-pozitív, életképes T-sejt testtömeg-kilogrammonként, de legfeljebb 1×10^8 CAR-pozitív, életképes T-sejt 100 kg-os vagy a feletti testtömegű betegeknél.

A Tecartus-infúziót az ALL-ben szenvedő betegeknek adott lymphodepletáló kemoterápia befejezése után 2–14 nappal javasolt beadni. A lymphodepletáló kezelés megkezdése előtt meg kell győződni arról, hogy ez a kezelés elérhető.

ALL-ben szenvedő betegek előkezelése (lymphodepletáló kemoterápia)

A Tecartus-infúzió előtt 60 perc alatt beadott, 900 mg/m² ciklofoszfamid lymphodepletáló kemoterápiát kell alkalmazni. Ezt a kezelést 2 nappal a Tecartus-infúzió beadása előtt javasolt alkalmazni. A Tecartus-infúzió előtt 30 perc alatt beadott, 25 mg/m² fludarabin-kezelést kell alkalmazni. A javasolt napok a Tecartus-infúzió beadása előtti 4., 3. és 2. nap.

Köpenysejtes lymphoma és acut lymphoblastos leukaemia

Premedikáció

- A potenciális akut infúziós reakció kockázatának csökkentése érdekében 500–1000 mg per os paracetamol és 12,5–25 mg intravénás vagy per os difenhidramin (vagy ezzel egyenértékű) premedikáció alkalmazása ajánlott kb. 1 órával az infúzió beadása előtt.
- Profilaktikus szisztémás kortikoszteroid adása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Az infúziót megelőző monitorozás

- Bizonyos kockázatnak kitett betegcsoportoknál javallott lehet a Tecartus-infúzió késleltetése (lásd 4.4 pont, A kezelés elhalasztásának okai).

Az infúziót követő monitorozás

- A betegnél az infúziót követően az első 10 napon monitorozni kell a potenciális CRS okozta jeleket és tüneteket, valamint a neurológiai eseményeket és egyéb toxicitásokat. A kezelőorvosnak meg kell fontolnia a hospitalizációt az infúzió beadását követő első 10 napon, vagy a CRS és/vagy neurológiai események okozta első jelek/tünetek megjelenése esetén.
- Az infúziót követő első 10 nap után a beteget a kezelőorvos döntése szerint kell ellenőrizni.
- A betegnek azt az utasítást kell adni, hogy az infúziót követő 4 hétben tartózkodjon valamelyik minősített kezelő intézet közelében (legfeljebb 2 óra utazásra).

Speciális betegcsoportok

Idősek

65 éves és annál idősebb betegeknél nincs szükség dózismódosításra.

A hepatitis B-vírus (HBV), hepatitis C-vírus (HCV) vagy humán immundeficiencia vírus (HIV) szeropozitív betegek

A Tecartus HIV-pozitív, aktív HBV-fertőzött vagy aktív HCV-fertőzött betegek számára történő előállításával kapcsolatban nincs tapasztalat. Ezért ebben a populációban az előny-kockázat arányát nem határozták meg.

Gyermekek és serdülők

A Tecartus biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Tecartus kizárólag intravénás alkalmazásra szolgál.

A Tecartus-t nem szabad besugarazni. NE alkalmazzon leukodepletáló szűrőt.

Az alkalmazás előtt igazolni kell,

- hogy a beteg azonosítója megegyezik a Tecartus infúziós zsákján és a kazettán feltüntetett egyedi betegazonosító adatokkal.

Alkalmazás

- Leukodepletáló szűrőt nem szabad használni.
- Tocilizumab és elsősegély-felszerelés legyen kéznél az infúzió beadása előtt, valamint a monitorozási időszak alatt. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt nem

áll rendelkezésre, az infúzió előtt a tocilizumabot helyettesítő megfelelő alternatív kezelési módnak kell rendelkezésre állnia a CRS kezelésére.

- Kizárólag autológ felhasználásra. Ellenőrizze a betegazonosítót, hogy megegyezik-e a Tecartus zsákján lévő betegazonosítókkal.
- A szerelék feltöltése után, csepegtesse be a Tecartus-zsák teljes tartalmát 30 percen belül, gravitáció vagy perisztaltikus pumpa segítségével.

A Tecartus előkészítésére, alkalmazására, a véletlenszerű expozícióra és a megsemmisítésre vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Figyelembe kell venni a lymphodepletáló kemoterápia ellenjavallatait.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A sejtalapú fejlett terápiás gyógyszerekre vonatkozó nyomonkövethetőségi követelményeket kell alkalmazni. A nyomonkövethetőség érdekében a készítmény nevét, a gyártási számot és a kezelt beteg nevét 30 évig meg kell őrizni.

Autológ felhasználásra

A Tecartus kizárólag autológ felhasználásra javallott, és semmilyen körülmények között nem adható be más betegnek. Az infúzió beadása előtt ellenőrizni kell, hogy a beteg személyazonossága megfelel-e a Tecartus infúziós zsákon és kazettán szereplő betegazonosítóknak. Ne infundálja a Tecartus-t, ha a betegspecifikus kazetta címkéjén lévő adatok nem egyeznek a kezelni szándékozott beteg azonosítására szolgáló adatokkal.

Általános

Figyelembe kell venni a lymphodepletáló kemoterápiával kapcsolatos figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket.

Az infúziót követő monitorozás

A betegnél az infúziót követően az első 10 napon monitorozni kell a potenciális CRS okozta jeleket és tüneteket, valamint a neurológiai eseményeket és egyéb toxicitásokat. A kezelőorvosnak meg kell fontolnia a hospitalizációt az infúzió beadását követő első 10 napon, vagy a CRS és/vagy neurológiai események okozta első jelek/tünetek megjelenése esetén. Az infúziót követő első 10 nap után a beteget az orvos megítélése szerint kell monitorozni.

Javasolni kell a betegnek, hogy az infúzió után legalább 4 hétig tartózkodjon valamelyik minősített kezelő intézet közelében, és a CRS okozta jelek és tünetek vagy neurológiai mellékhatások megjelenése esetén azonnal forduljon orvoshoz. A reakció súlyosságától függően meg kell fontolni a vitális paraméterek és a szervfunkciók monitorozását.

A kezelés elhalasztásának okai

A Tecartus-kezeléssel összefüggő kockázatok miatt az infúzió beadását el kell halasztani, ha a betegnél az alábbi állapotok bármelyike áll fenn:

- Perzisztáló, súlyos mellékhatások (különösen pulmonalis mellékhatások, cardialis mellékhatások vagy hypotonia), beleértve a korábbi kemoterápiák miatt kialakultakat.

- Aktív, kezeletlen fertőzés vagy gyulladásos betegség.
- Aktív graft-versus-host betegség (GvHD).

Néhány esetben a kezelést el lehet halasztani a lymphodepletáló kemoterápia alkalmazása után. Ha az infúzió több mint 2 héttel késik a lymphodepletáló kemoterápia beadása után, akkor a lymphodepletáló kemoterápiás kezelési protokollt meg kell ismételni (lásd 4.2 pont).

Szerológiai vizsgálat

A Tecartus gyártásához szükséges sejtek begyűjtése előtt HBV-, HCV- és HIV-szűrést kell végezni (lásd 4.2 pont).

Véradás, szerv-, szövet- és sejtadonáció

A Tecartus-szal kezelt betegek nem adhatnak vért, és nem adományozhatnak transzplantáció céljára szerveket, szöveteket vagy sejteket.

Aktív központi idegrendszeri (KIR) lymphoma

A gyógyszer aktív KIR-lymphomában (meghatározása: képkötő eljárással igazolt agyi metasztázisok) szenvedő betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre tapasztalat. ALL esetében, a tünetmentes, maximum KIR-2 betegségben (meghatározása: a fehérvérsejtek száma $<5/\mu\text{l}$ a liquorban, lymphoblastok jelenlétével) klinikailag egyértelmű neurológiai elváltozásokat nem mutató betegek kezelésben részesültek, azonban, ebben a betegcsoportban csak korlátozottan állnak rendelkezésre adatok. Ezért ezekben a betegcsoportokban a Tecartus előny-kockázat arányát nem határozták meg.

Kísérőbetegség

Az anamnesisben szereplő vagy aktív KIR betegség, valamint nem megfelelő vese-, máj-, tüdő- vagy szív működés esetén a betegeket kizárták a vizsgálatokból. Ezek a betegek valószínűleg érzékenyebbek az alábbi mellékhatások következményeire, és fokozott figyelmet igényelnek.

Citokin-felszabadulási szindróma

Majdnem minden beteg tapasztalt bizonyos mértékű CRS-t. Súlyos CRS-t, köztük halálos reakciókat megfigyeltek a Tecartus adagolásakor, átlagosan 3 napos (tartomány: 1–13 nap) kialakulási idővel. A betegeknél szorosan monitorozni kell az említett események által okozott panaszokat vagy tüneteket, beleértve a magas lázat, a hypotóniát, a hypoxiát, a hidegrázást, a tachycardiát és a fejfájást (lásd 4.8 pont). A CRS-t az orvos belátása szerint kell kezelni, a beteg klinikai állapota alapján és az 1. táblázatban megadott CRS-kezelési algoritmus szerint.

A CRS diagnózisa megköveteli a szisztémás gyulladásos reagálás egyéb okainak kizárását, többek között a fertőzést is.

-A Tecartus-szal összefüggő citokin-felszabadulási szindróma kezelése

A Tecartus infúzió előtt legalább 1 adag tocilizumabnak (interleukin-6 (IL-6) receptor inhibitor) kell rendelkezésre állnia a kezelés helyszínén. A minősített kezelési központ számára hozzáférést kell biztosítani a tocilizumab további adagjaihoz minden egyes előző adag beadásától számított 8 órán belül. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt nem áll rendelkezésre, a kezelési központnak a CRS kezelésére a tocilizumab helyett egyéb alternatív kezelési módról kell gondoskodnia.

Kezelési algoritmusokat fejlesztettek ki a Tecartus-szal kezelt betegek által tapasztalt CRS tünetek enyhítésére. Ezek a tocilizumab vagy tocilizumab és kortikoszteroidok alkalmazására vonatkoznak, ahogy azt az 1. táblázat is összefoglalja. Azokat a betegeket, akiknél 2. fokozatú vagy súlyosabb CRS (pl. folyadékbevitelre nem reagáló hypotónia vagy kiegészítő oxigénbevitelt igénylő hypoxia)

jelentkezik, folyamatos cardialis telemetriával és pulzoximetriával monitorozni kell. Súlyos CRS kialakulása esetén megfontolandó az echocardiogram elvégzése a cardialis funkció értékelése céljából. Súlyos vagy életveszélyes CRS esetén megfontolandó intenzív osztályon szupportív terápia adása.

Ismert, hogy a CRS végszervi működési zavarral jár (például máj, vese, szív és tüdő). Továbbá a háttérben meghúzódó szervváltozások súlyosbodhatnak a CRS kialakulása esetén. A klinikailag jelentős szív működési zavarban szenvedő betegeket az intenzív ellátás szabályainak megfelelően kell kezelni, és megfontolandó egyéb intézkedések, például echocardiographia vizsgálat elvégzése. Néhány esetben macrofág aktivációs szindróma (MAS) és haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) következhet be a CRS kapcsán.

A súlyos vagy nem reagáló CRS-es betegeknél tekintetbe kell venni a haemophagocytás lymphohistiocytosis/makrofág aktivációs szindróma (HLH/MAS) lehetőségét is.

A Tecartus hatása a tocilizumab és a kortikoszteroidok alkalmazása után továbbra is kiterjed és fennmarad. A Tecartus-szal összefüggő CRS kezelésére a tumornekrózis faktor (TNF) antagonisták nem ajánlottak.

1. táblázat CRS osztályozás és terápiai irányelvek

CRS fokozat (a)	Tocilizumab	Kortikoszteroidok
1. fokozat A tünetek csupán tüneti kezelést igényelnek (például láz, hányinger, kimerültség, fejfájás, izomfájdalom, rossz közérzet).	Ha 24 órán belül nem tapasztal javulást, adjon 8 mg/kg intravénás tocilizumabot 1 óra alatt (a 800 mg-ot nem túllépve).	N/A
2. fokozat A tünetek közepes intenzitású beavatkozást igényelnek, és arra reagálnak. Kevesebb mint 40% FiO2 (belélegzett oxigén aránya) oxigén szükséglet, vagy folyadékra, illetve egy alacsony dózisu vazopresszorra reagáló hypotonia, vagy 2. fokozatú szervtoxicitás (b).	Adjon 8 mg/kg intravénás tocilizumabot (c) 1 óra alatt (a 800 mg-ot nem túllépve). Ismételje meg a tocilizumabot szükség szerint 8 óránként, ha nem reagál az intravénás folyadékokra vagy a kiegészítő oxigén emelkedő dózisára. 24 óra alatt maximum 3 adag adható, összesen legfeljebb 4, ha a CRS okozta jelek és tünetek tekintetében nincs klinikai javulás, vagy ha a tocilizumab második vagy későbbi adagjaira nincs reakció, akkor mérlegelni kell a CRS más, rendelkezésre álló kezelési lehetőségeit. Ha javulást tapasztal, hagyja abba a tocilizumabot.	Folytassa a 3. fokozat szerinti kezeléssel, ha a tocilizumab kezdése utáni 24 órán belül nem tapasztal javulást. Ha javulást tapasztal, csökkentse le a kortikoszteroidokat, és folytassa az 1. fokozat szerinti kezeléssel.
3. fokozat A tünetek agresszív beavatkozást igényelnek, és arra reagálnak. Az oxigén szükséglet legalább 40% FiO2, vagy magas dózisu vagy több vazopresszort igénylő hypotonia, vagy 3. fokozatú szervtoxicitás, vagy 4. fokozatú transzaminitis.	A 2. fokozat szerint	Naponta kétszer 1 mg/kg intravénás metilprednizolon vagy annak megfelelő dexametazon (például intravénásan 10 mg-ot 6 óránként) adása szükséges, amíg az esemény legalább 1. fokozatra le nem csökken, majd a kortikoszteroidok adagját csökkenteni kell. Ha javulást tapasztal, folytassa a 2. fokozat szerinti kezeléssel. Ha nincs javulás, folytassa a 4. fokozat szerinti kezeléssel.

CRS fokozat (a)	Tocilizumab	Kortikoszteroidok
4. fokozat Életet veszélyeztető tünetek. Légzéztámogatásra vagy folyamatos veno-venózus hemodialízisre szorul, vagy 4. fokozatú szervtoxicitása van (kivéve a transaminitist).	A 2. fokozat szerint	Adjon 1000 mg intravénás metilprednizolont naponta, 3 napon át. Ha javulást tapasztal, csökkentse le a kortikoszteroidokat, és folytassa a 3. fokozat szerinti kezeléssel. Ha nincs javulás, fontolja meg másik választható immunszuppresszáns adásának lehetőségét.

N/A = nem elérhető / nem alkalmazható

(a) Lee et al 2014.

(b) A neurológiai mellékhatások kezeléséhez nézze meg a 2. táblázatot.

(c) A részletekért nézze meg a tocilizumab alkalmazási előírását.

Neurológiai mellékhatások

Immuneffektor sejttel összefüggő neurotoxicitás syndroma (ICANS) néven is ismert súlyos neurológiai mellékhatásokat figyeltek meg a Tecartus-kezelés mellett, amelyek életveszélyesek vagy halálosak is lehetnek. Az átlagos kialakulási idő a Tecartus-infúziót követő 7. nap (tartomány: 1–262 nap) volt (lásd 4.8 pont).

2. fokozatú vagy súlyosabb neurológiai toxicitás/ICANS esetén a betegeket folyamatos cardialis telemetriával és pulzus oximetriával monitorozni kell. Súlyos vagy életveszélyes neurológiai toxicitás/ICANS esetén az intenzív osztályon szupportív terápiát kell biztosítani. Ha klinikailag indokolt, nem szedatív rohamoldó gyógyszerek adását kell fontolóra venni a 2. vagy magasabb fokozatú mellékhatások esetén. A Tecartus-szal kezelt betegeknél jelentkező neurológiai mellékhatások enyhítésére kezelési algoritmust fejlesztettek ki. Ez a tocilizumab (ha egyidejűleg CRS is fennáll) és/vagy kortikoszteroidok alkalmazására vonatkozik a közepesen súlyos, súlyos vagy életet veszélyeztető neurológiai mellékhatások esetén, ahogy azt a 2. táblázat is összefoglalja.

2. táblázat Neurológiai mellékhatások/ICANS osztályozása és terápiás irányelvek

Megállapított fokozat	Egyidejű CRS	Nincs egyidejű CRS
2. fokozat	Az 1. táblázat szerint adjon tocilizumabot 2. fokozatú CRS kezelésére. Ha a tocilizumab elkezdése utáni 24 órán belül nem tapasztalható javulás, adjon 6 óránként 10 mg intravénás dexametazont, amíg az esemény legfeljebb 1. fokozatúra nem enyhül, majd csökkentse le a kortikoszteroidokat. Ha javulást tapasztal, hagyja abba a tocilizumabot. Ha továbbra sincs javulás, folytassa 3. fokozat szerinti kezeléssel.	Adjon 6 óránként 10 mg intravénás dexametazont. Folytassa a dexametazon alkalmazását, amíg az esemény legfeljebb 1. fokozatúra nem enyhül. Ha javulást tapasztal, csökkentse le a kortikoszteroidokat.
	A görcsroham profilaxisára fontolja meg a nem szedatív rohamoldó gyógyszerek (például levetiracetám) adását.	

Megállapított fokozat	Egyidejű CRS	Nincs egyidejű CRS
3. fokozat	<p>Az 1. táblázat szerint adjon tocilizumabot 2. fokozatú CRS kezelésére. Emellett adjon 10 mg intravénás dexametazont az első tocilizumab adaggal, és 6 óránként ismétlje meg az adagolást. Folytassa a dexametazon alkalmazását, amíg az esemény legfeljebb 1. fokozatúra enyhül, majd csökkentse le a kortikoszteroidokat. Ha javulást tapasztal, hagyja abba a tocilizumabot, és folytassa 2. fokozat szerinti kezeléssel. Ha továbbra sincs javulás, folytassa 4. fokozat szerinti kezeléssel.</p>	<p>Adjon 6 óránként 10 mg intravénás dexametazont. Folytassa a dexametazon alkalmazását, amíg az esemény legfeljebb 1. fokozatúra enyhül, majd csökkentse le a kortikoszteroidokat. Ha nincs javulás, folytassa a 4. fokozat szerinti kezeléssel.</p>
	A görcsroham profilaxisára fontolja meg a nem szedatív rohamoldó gyógyszerek (például levetiracetám) adását.	
4. fokozat	<p>Az 1. táblázat szerint adjon tocilizumabot 2. fokozatú CRS kezelésére. Az első tocilizumab adaggal adjon 1000 mg intravénás metilprednizolont naponta, majd folytassa további 2 napig a napi 1000 mg intravénás metilprednizolont. Ha javulást tapasztal, folytassa a 3. fokozat szerinti kezeléssel. Ha nincs javulás, fontolja meg másik választható immunszuppresszáns adásának lehetőségét.</p>	<p>Adjon 1000 mg intravénás metilprednizolont naponta, 3 napon át. Ha javulást tapasztal, folytassa a 3. fokozat szerinti kezeléssel. Ha nincs javulás, fontolja meg másik választható immunszuppresszáns adásának lehetőségét.</p>
	A görcsroham profilaxisára fontolja meg a nem szedatív rohamoldó gyógyszerek (például levetiracetám) adását.	

Fertőzések és lázas neutropenia

A Tecartus alkalmazásakor nagyon gyakran figyeltek meg súlyos fertőzéseket, amelyek életveszélyesek lehetnek (lásd 4.8 pont).

Az infúzió adása előtt, alatt és után monitorozni kell a betegeknél a fertőzés okozta jeleket és tüneteket, valamint megfelelően kezelni kell azokat. A standard intézményi irányelvek szerint profilaktikus antibiotikumokat kell adni.

A Tecartus-infúzió beadását követően egyes betegeknél lázas neutropeniát figyeltek meg (lásd 4.8 pont), ami CRS-sel egyidejűleg jelentkezhethet. Lázas neutropenia esetén ki kell vizsgálni a fertőzés lehetőségét, és széles spektrumú antibiotikummal, folyadékpótlással és egyéb, orvosilag indokolt szupportív ellátással kezelni kell.

Immunszuppresszált betegeknél életveszélyes és halálos kimenetelű opportunist fertőzésekről, többek között disszeminált gombás fertőzésekről és vírusreaktivációról (pl. HHV-6 és progresszív multifocalis leukoencephalopathia) számoltak be. A neurológiai mellékhatásokat tapasztaló betegeknél figyelembe kell venni az említett fertőzések lehetőségét, és megfelelő diagnosztikai vizsgálatokat kell végezni.

Vírusreaktiváció

A B-sejtek ellen irányuló gyógyszerekkel kezelt betegnél vírusreaktiváció (pl. hepatitis B-vírus-(HBV) reaktiváció) fordulhat elő, ami fulmináns hepatitishez, májelégtelenséghez és halálhoz is vezethet.

Elhúzódó cytopeniák

A lymphodepletáló kemoterápiát és a Tecartus-infúziót követően a betegeknél hetekig tartó cytopenia alakulhat ki, amit a standard irányelveknek megfelelően kell kezelni. A Tecartus-infúziót követően 3. vagy annál magasabb fokozatú elhúzódó cytopenia nagyon gyakran fordult elő, úgymint thrombocytopenia, neutropenia, valamint anémia. (lásd 4.8 pont). A Tecartus-infúziót követően monitorozni kell a vérképet.

Hypogammaglobulinaemia

A Tecartus-szal kezelt betegeknél előfordulhat hypogammaglobulinaemiához vezető B-sejtes aplasia. Hypogammaglobulinaemiát nagyon gyakran figyeltek meg Tecartus-szal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A hypogammaglobulinaemia hajlamossá teszi a betegeket a fertőzésekre. A Tecartus-kezelést követően az immunglobulinszinteket monitorozni kell. Szükség van a fertőzések elleni védelemre, antibiotikum profilaxisra, és immunglobulin-pótlásra az ismételt fertőzések esetén, a standard irányelveknek megfelelően.

Túlérzékenységi reakciók

A Tecartus-ban található DMSO vagy reziduális gentamicin súlyos túlérzékenységi reakciókat, többek között anafilaxiát válthat ki.

Szekunder malignitások

A Tecartus-szal kezelt betegeknél szekunder malignitások alakulhatnak ki. A betegeket a szekunder malignitások szempontjából élethosszig monitorozni kell. Szekunder malignitás esetén fel kell venni a kapcsolatot a gyártóval a betegről elemzés céljára gyűjtendő mintákra vonatkozó utasításokkal kapcsolatban.

Tumorlízis-szindróma (TLS)

Esetenként TLS-t figyeltek meg, amely súlyos lehet. A TLS kockázatának minimalizálására a magas húgysavszintű vagy magas tumorterhelésű betegeket allopurinollal vagy más, rendelkezésre álló profilaktikus terápiával kell kezelni a Tecartus-infúzió beadása előtt. A TLS okozta jeleket és tüneteket monitorozni kell, és az eseményeket a standard irányelvek szerint kell kezelni.

Előző őssejt-átültetés (GvHD)

Nem javasolt, hogy allogén őssejt-transzplantációban részesült és aktív akut vagy krónikus graft-versus-host betegségben (GvHD) szenvedő betegek kezelést kapjanak, mert fennáll annak a potenciális kockázata, hogy a Tecartus súlyosbítja a GvHD-t.

Anti-CD19 terápiával végzett korábbi kezelés

A Tecartus nem ajánlott, ha a beteg korábbi CD19-ellenes terápiát követően CD19-negatív betegséggel relabált.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer 300 mg nátriumot tartalmaz infúzióként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 15%-ának felnőtteknél.

Hosszú távú követés

A betegek nyilvántartásba vételének és utánkövetésének célja a Tecartus hosszú távú hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó ismeretek bővítése.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A profilaktikus szisztémás kortikoszteroidok adása zavarhatja a Tecartus hatását. Profilaktikus szisztémás kortikoszteroid adása ezért nem javasolt az infúzió előtt (lásd 4.2 pont).

A kortikoszteroidokkal történő, toxicitás-kezelési irányelvek szerinti alkalmazás nem befolyásolja a CAR-pozitív T-sejtek expanzióját és perzisztenciáját.

Élő vakcinák

Az élő kórokozókat tartalmazó vírusvakcinákkal történő immunizálás biztonságosságát nem vizsgálták a Tecartus-kezelés alatt és azt követően. Elővigyázatosságból nem javasolt élő vírus vakcinákkal történő oltás a lymphodepletáló kemoterápia megkezdése előtt legalább 6 hétig, a Tecartus-kezelés alatt, és amíg a kezelést követően helyre nem áll az immunműködés.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A Tecartus-kezelés megkezdése előtt a fogamzóképes korú nők terhességi állapotát ellenőrizni kell.

A lymphodepletáló kemoterápiát kapó betegek hatékony fogamzásgátlásának szükségességéről olvassa el a lymphodepletáló kemoterápia felírására vonatkozó információt.

Nem áll rendelkezésre elegendő expozíciós adat ahhoz, hogy ajánlást tegyünk a fogamzásgátlás időtartamára a Tecartus-kezelést követően.

Terhesség

A Tecartus terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Nem végeztek reprodukív és fejlődéstoicitási állatkísérleteket a Tecartus-szal annak felmérésére, hogy terhes nőnél alkalmazva okozhat-e magzatkárosodást (lásd 5.3 pont).

Nem ismert, hogy a Tecartus átjut-e a magzatba. A hatásmechanizmus alapján, ha az átvitt sejtek átjutnak a placentán, akkor magzati toxicitást okozhatnak, köztük B-sejt lymphocytopeniát. Ezért a Tecartus nem javasolt terhes nőknél és fogamzásgátlást nem használó fogamzóképes nőknél. A terhes nőket tájékoztatni kell a magzatot érintő potenciális kockázatokról. A Tecartus-kezelést követő teherbeesést meg kell beszélni a kezelőorvossal.

A Tecartus-szal kezelt anyák újszülöttjeinél megfontolandó az immunglobulin szintek és a B-sejtek vizsgálata.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Tecartus kiválasztódik-e a humán anyatejbe, vagy átkerül-e a szoptatott gyermekbe. A szoptató nőket tájékoztatni kell arról, hogy a szoptatott gyermek potenciális kockázatnak van kitéve.

Termékenység

A Tecartus termékenységre kifejtett hatásáról nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Állatkísérletekben nem értékelték a hím és a nőtény fertilitásra kifejtett hatásokat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tecartus nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A neurológiai események – beleértve a megváltozott mentális státuszt és a görcsrohamokat – esetleges előfordulása miatt a betegek ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek nehéz vagy potenciálisan veszélyes gépeket az infúziót követően legalább 8 hétig, illetve amíg a neurológiai mellékhatások el nem múlnak.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Köpenysejtes lymphoma

A fejezetben leírt biztonságossági adatok a II. fázisú ZUMA-2 vizsgálat Tecartus-expozícióját tükrözik, amely vizsgálatban összesen 82 relabált vagy refrakter MCL-ben szenvedő beteg egyetlen, CAR-pozitív életképes T-sejteket tartalmazó dózist (2×10^6 vagy $0,5 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T sejt/kg-ot) kapott a testtömeg függvényében meghatározott ajánlott dózis alapján.

A legjelentősebb és leggyakrabban előforduló mellékhatások a CRS (91%), a fertőzések (55%) és az encephalopathia (51%) voltak.

Súlyos mellékhatások a betegek 56%-ánál fordultak elő. A leggyakoribb súlyos mellékhatások a következők voltak: encephalopathia (26%), fertőzések (28%) és citokin-felszabadulási szindróma (15%).

3. vagy magasabb fokozatú mellékhatásokat a betegek 67%-ánál jelentettek. A leggyakoribb legalább 3. fokozatú nem hematológiai mellékhatások a következők voltak: fertőzések (34%) és encephalopathia (24%). A leggyakoribb legalább 3. fokozatú hematológiai mellékhatások a következők voltak: neutropenia (99%), leukopenia (98%), lymphopenia (96%), thrombocytopenia (65%) és anaemia (56%).

Acut lymphoblastos leukaemia

Az ebben részben leírt biztonságossági adatok a Tecartus-kezelésnek a ZUMA-3, I/II. fázisú vizsgálatban megfigyelt hatását tükrözik. A vizsgálatban 100, relabált/refrakter B-sejt prekursor ALL-ben szenvedő beteg kapott egyetlen dózis CAR-pozitív életképes T-sejtet ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 vagy 2×10^6 anti-CD19 CAR T-sejt/ttkg) testtömeg alapján meghatározott ajánlott dózisban.

A legjelentősebb és leggyakrabban előforduló mellékhatások a CRS (91%), encephalopathia (57%) és fertőzések (41%) voltak.

Súlyos mellékhatások a betegek 70%-ánál fordultak elő. A leggyakoribb súlyos mellékhatások a következők voltak: CRS (25%), fertőzések (22%) és encephalopathia (21%).

3. vagy magasabb fokozatú mellékhatásokat a betegek 76%-ánál jelentettek. A leggyakoribb 3. vagy magasabb fokozatú nem hematológiai mellékhatások a következők voltak: fertőzések (27%), CRS (25%) és encephalopathia (22%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az ebben a pontban ismertetett mellékhatásokat két multicentrikus, pivotális klinikai vizsgálatban, a ZUMA-2 (n = 82) és a ZUMA-3 (n = 100) vizsgálatban összesen 182, Tecartus-szal kezelt betegnél azonosították. A mellékhatások szervrendszeri kategóriánként és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A mellékhatások gyakoriságának meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat A Tecartus-kezelés során azonosított mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		
	Nagyon gyakori	fertőzések nem meghatározott kórokozóval bakteriális fertőzések gombás fertőzések vírusfertőzések
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	leukopenia ^a neutropenia ^a lymphopenia ^a thrombocytopenia ^a anaemia ^a lázás neutropenia
	Gyakori	Coagulopathia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	citokin-felszabadulási szindróma ^b hypogammaglobulinaemia
	Gyakori	túlérzékenység haemophagocytás lymphohistiocytosis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	hypophosphataemia ^a csökkent étvágy hypomagnesaemia hyperglycaemia ^a
	Gyakori	hypoalbuminaemia ^a kiszáradás
Pszichiátriai kórképek		
	Nagyon gyakori	delírium szorongás álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	encephalopathia remegés fejfájás immuneffektor sejtekkel összefüggő neurotoxicitási szindróma (ICANS ^{b, c}) beszédzavar szédülés neuropathia
	Gyakori	görcsroham ataxia emelkedett intracranialis nyomás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		
	Nagyon gyakori	tachycardia bradycardia
	Gyakori	nem kamrai szívritmuszavarok
Érbetegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	hypotonia hypertonia vérzés
	Gyakori	thrombosis

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	köhögés dyspnoe hydrothorax hypoxia
	Gyakori	légzési elégtelenség tüdőödéma
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	hányinger hasmenés székrekedés hasi fájdalom hányás szájüregi fájdalom
	Gyakori	szájszárazság dysphagia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
	Nagyon gyakori	bőrkiütés bőrbetegség
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
	Nagyon gyakori	musculoskeletalis fájdalom motoros működési zavar
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	veseelégtelenség
	Gyakori	csökkent vizeletürítés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
	Nagyon gyakori	ödéma kimerültség láz fájdalom hidegrázás
	Gyakori	infúzióval összefüggő reakció
Szembetegségek és szemészeti tünetek		
	Gyakori	látáskárosodás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		
	Nagyon gyakori	emelkedett glutamát-piruvát- transzamináz emelkedett vér húgysavszint ^a emelkedett glutamát-oxálacetát- transzamináz hypocalcaemia ^a hyponatraemia ^a emelkedett direkt bilirubinszint ^a hypokalaemia ^a
	Gyakori	emelkedett bilirubinszint ^a
<p>A 3. táblázatban csak azok a cytopeniák szerepelnek, amelyek (i) új vagy súlyosbodó klinikai következményeket eredményeztek, illetve (ii) kezelést igényeltek, vagy (iii) az aktuális terápia módosítását igényelték.</p> <p>a A gyakoriság a 3. vagy magasabb fokozatú laboratóriumi értékeken alapul.</p> <p>b Lásd A kiválasztott mellékhatások leírása pontot.</p> <p>c Az ICANS gyakoriságát a forgalomba hozatal követően jelentett események alapján becsülték meg.</p> <p>ZUMA-2 adatgyűjtés lezárásának napja: 2021. július 24. ZUMA-3: adatgyűjtés lezárásának napja: 2021. július 23.</p>		

A kiválasztott mellékhatások leírása a ZUMA-2 és ZUMA-3 vizsgálatból (n = 182)

Citokin-felszabadulási szindróma

CRS a betegek 91%-ánál fordult elő. A betegek húsz százaléka (20%) 3. vagy magasabb fokozatú CRS-t tapasztalt (súlyos vagy életet veszélyeztető). A kialakulásig eltelt medián idő 3 nap volt (tartomány: 1–13 nap), és a fennállás medián időtartama 9 nap volt (tartomány: 1–63 nap). A betegek kilencvenhét százalékánál (97%) elmúlt a CRS.

A CRS-sel összefüggő leggyakoribb jelek és tünetek a betegek körében a következők voltak: láz (94%), hypotonia (64%), hypoxia (32%), hidegrázás (31%), tachycardia (27%), sinus tachycardia (23%), fejfájás (22%), fáradtság (16%) és hányinger (13%). A CRS-sel összefüggő súlyos mellékhatások a következők voltak: hypotonia (22%), láz (15%), hypoxia (9%), tachycardia (3%), dyspnoe (2%) és sinus tachycardia (2%). A monitorozási és terápiás irányelveket lásd a 4.4 pontban.

Neurológiai események és mellékhatások

Neurológiai mellékhatások a betegek 69%-ánál fordultak elő. A betegek 32%-a 3. vagy magasabb fokozatú (súlyos vagy életet veszélyeztető) mellékhatást tapasztalt. A kialakulásig eltelt medián idő 7 nap volt (tartomány: 1–262 nap). 125 betegből 113-nál (90,4%) a neurológiai mellékhatások fennállásának medián időtartama 12 nap volt (tartomány: 1–708 nap). Három betegnél a halál időpontjában folyamatban voltak neurológiai mellékhatások, beleértve egy beteget, akinél súlyos encephalopathiát jelentettek, és egy másik beteget, akinél súlyos zavartságról számoltak be. A fennmaradó rendezetlen neurológiai mellékhatások 2. fokozatúak voltak. Az összes kezelt beteg kilencvenhárom százaléka az első CRS-t vagy neurológiai eseményt a Tecartus-infúzió utáni első 7 napban tapasztalta.

A leggyakoribb neurológiai mellékhatások, beleértve az ICANS-t is, a remegés (32%), a zavart állapot (27%), az encephalopathia (27%), a beszédzavar (21%) és az agitatio (11%) voltak. A Tecartus-t kapó betegeknél súlyos mellékhatásokról számoltak be, mint az encephalopathia (15%), beszédzavar (6%), zavart állapot (5%) és súlyos agyi ödéma, amely halálos kimenetelű is lehet. A monitorozási és terápiás irányelveket lásd a 4.4 pontban.

Lázás neutropenia és fertőzések

A Tecartus-infúziót követően a betegek 12%-ánál észleltek lázas neutropeniát. A ZUMA-2 és ZUMA-3 vizsgálatban a 182, Tecartus-szal kezelt beteg közül 87 betegnél fordultak elő fertőzések. A betegek 26%-ánál volt 3. vagy magasabb fokozatú (súlyos, életet veszélyeztető vagy halálos kimenetelű) a fertőzés, beleértve a következőket is: nem meghatározott kórokozóval történő, bakteriális, fungális vagy vírusfertőzés a betegek 23%-ánál, 8%-ánál, 2%-ánál, illetve 4%-ánál fordult elő. A monitorozási és terápiás irányelveket lásd a 4.4 pontban.

Elhúzódó cytopeniák

A cytopeniák nagyon gyakoriak korábbi lymphodepletáló kemoterápiák és Tecartus-kezelés után.

Elhúzódó (a 30. napon fennálló, vagy a 30. napon vagy azon túl jelentkező) 3. vagy magasabb fokozatú cytopenia a betegek 48%-ánál fordult elő; ezek közé tartozott neutropenia (34%) thrombocytopenia (27%) és anémia (15%). A terápiás irányelveket lásd a 4.4 pontban.

Hypogammaglobulinaemia

Hypogammaglobulinaemia a betegek 12%-ánál fordult elő. A betegek 1%-ánál 3. vagy magasabb fokozatú hypogammaglobulinaemia fordult elő. A terápiás irányelveket lásd a 4.4 pontban.

Immunogenitás

A Tecartus immunogenitását egy enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálattal (ELISA) értékelték az FMC63 (amelynek az anti-CD19 CAR a származéka) elleni kötődő antitestek kimutatására. Mindeddig nem figyelték meg anti-CD19 CAR T-sejt antitest immunogenitás kialakulását MCL-ben szenvedő betegeknél. A kezdeti szűrővizsgálat (assay) alapján 17 beteg teszteredménye volt pozitív az antitestekre a ZUMA-2 vizsgálat mindegyik vizsgált időpontjában; ennek ellenére a megerősítés céljából végzett orthogonális sejt alapú assay szerint a ZUMA-2 vizsgálatban mind a 17 beteg teszteredménye negatív volt az antitestre minden vizsgált időpontban. A kezdeti szűrővizsgálat alapján 16 beteg teszteredménye volt pozitív az antitestekre a ZUMA-3 vizsgálatban minden vizsgált időpontban. A megerősítés céljából végzett vizsgálathoz értékelhető mintát adó betegek közül kettő adott igazolt antitest-pozitív eredményt a kezelés után. Az egyik beteg az igazolt pozitív antitest eredményt a 6. hónapban adta. A másik betegnek az ismételt kezelés 28. napján és a 3. hónapban volt igazolt pozitív antitest eredménye. Nem állnak rendelkezésre bizonyítékok arra vonatkozóan, hogy

ezeknél a betegeknél megváltoztak a kezdeti expanzió kinetikai paraméterei, a CAR T-sejt funkciója és a Tecartus perzisztenciája, vagy a Tecartus biztonságossága vagy hatásossága.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túlادagolás

A Tecartus-szal történő túlادagolás okozta jeleket illetően nem állnak rendelkezésre adatok.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01XL06.

Hatásmechanizmus

A Tecartus a CD19 által vezérelt, genetikailag módosított autológ T-sejt immunterápiás készítmény, ami kötődik a CD19-et expresszáló daganatos sejtekhez és a normális B-sejtekhez. Az anti-CD19 CAR T-sejt CD19 expresszáló célsejtekkel történő összekapcsolódását követően a CD28 kostimulátoros doménje és a CD3 zéta jelátviteli doménje aktiválja a követő jelátvivő kaszkádot, ami T-sejt aktiválódáshoz, proliferációhoz, az effektor funkciók megszerzéséhez, valamint a gyulladáshoz és kemokinek szekréciójához vezet. Ezen események láncolata a CD19-expresszáló célsejtek elpusztításához vezet.

Farmakodinámiás hatások

A ZUMA-2 és ZUMA-3 vizsgálatban a Tecartus infúzióját követően értékelték a farmakodinámiás reakciókat egy 4 hetes időtartamban a citokinek, kemokinek és más, vérben lévő molekulák átmeneti emelkedésének mérésével. Olyan citokin és kemokin szinteket elemeztek, mint az IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF α , interferon-gamma (IFN- γ) és IL-2 receptor alfa. Az emelkedés csúcspontja általában az infúziót követő első 8 napon volt megfigyelhető, és a szintek általában 28 napon belül visszatértek a kiindulási értékre.

A kezelést követően a Tecartusnak a célpontra és a tumortól független célpontra kifejtett hatása miatt B-sejt-aplasiás periódus fordulhat elő.

A citokinszintek és a CRS, illetve a neurológiai események előfordulása közötti összefüggések azonosításához végzett transzlációs elemzések kimutatták, hogy magasabb (csúcs és AUC 1 hónap alatt) szérumszintek, beleértve az IL-6-, az IL-10- és TNF- α szintjét, 3. vagy magasabb fokozatú neurológiai mellékhatásokkal és 3. vagy magasabb fokozatú CRS-sel voltak összefüggésben.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Relabáló vagy refrakter MCL: ZUMA-2

A Tecartus biztonságosságát és hatásosságát olyan, relabáló vagy refrakter MCL-ben szenvedő olyan felnőtteknél értékelték II. fázisú, egykaros, multicentrikus, nyílt elrendezésű vizsgálatban, akik korábban antraciklin- vagy bendamusztiin-tartalmú kemoterápiát, anti-CD20 antitestet és Bruton-féle tirozin-kináz inhibitor (BTKi) (ibrutinib vagy acalabrutinib) kaptak. Az alkalmas betegeknél előfordult a betegség progressziója is az utolsó kezelési rend után, vagy refrakter volt a legutóbbi kezelésre. Azok a betegek, akik aktív vagy súlyos fertőzésben szenvedtek, akik korábban allogén hemopoetikus őssejt-transzplantáción (HSCT) estek át, akiknél a cerebrospinális folyadékban

malignus sejteket vagy az agyban metasztázisokat mutattak ki, és akiknek KIR lymphomája vagy betegsége volt, nem voltak beválaszthatók. Összesen 74 beteget vontak be a ZUMA-2 vizsgálatba (vagyis kezeltek leukapheresissel), és közülük 68 beteget kezeltek Tecartus-szal. Három beteg nem kapott Tecartus-t az előállításban fellépő problémák miatt. Két másik beteget azért nem kezeltek, mivel a leukapheresist követően a betegség progrediált (halál). Egy beteg nem kapott Tecartus-kezelést lymphodepletáló kemoterápia után, mivel aktív pitvarfibrillációban szenvedett. A teljes elemzési halmazt (full analysis set, FAS) az összes leukapheresisen átesett beteg alkotta. A betegek kiindulási jellemzőinek összefoglalását a 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat A ZUMA-2 demográfiai kiindulási jellemzőinek összefoglalása

Kategória	Összes leukapheresissel kezelt (FAS) (N=74)
<i>Életkor (év)</i>	
Medián (min, max)	65 (38, 79)
≥ 65	58%
Férfi	84%
Korábbi terápiák medián száma (min, max)	3 (1; 5)
<i>Relabáló/refrakter alcsoport</i>	
Auto-SCT után relabált betegek	42%
Refrakter az utolsó MCL terápiára	39%
Relabált az utolsó MCL terápia után	19%
IV. stádiumú betegek	86%
Csontvelő érintettséget mutató betegek	51%
<i>Morfológiai jellemzők</i>	
Klasszikus MCL	54%
Blastoid MCL	26%
Egyéb	1%
Ismeretlen	19%
<i>Áthidaló terápiában részesült</i>	
Igen	38%
Nem	62%
<i>Ki-67 IHC a központi laboratórium szerint</i>	
N	49
Medián	65%
Auto-SCT: autológ őssejt-átültetés; IHC: immunhisztokémia; Max: maximum; MCL: köpenysejtes lymphoma; Min: minimum.	

A Tecartus-t egyadagos intravénás infúzióban adagolták 2×10^6 anti-CD19 CAR T -sejt/kg céldózisban (maximális megengedett adag: 2×10^8 sejt) a kezelés előtti 5., 4. és 3. napon adott 500 mg/m² intravénás ciklofoszfamid és 30 mg/m² intravénás fludarabin lymphodepletáló kemoterápiás kezelés után. A leukapheresis és a lymphodepletáló kemoterápia közötti áthidaló terápia a betegségterhelés kezelésére megengedett volt.

A Tecartus-szal kezelt betegeknél a leukapheresistől a készítmény felszabadításáig eltelt idő átlagosan 13 nap volt (tartomány: 9–20 nap), és a leukapheresistől a Tecartus-infúzió beadásáig eltelt idő átlagosan 27 nap volt (tartomány: 19–74 nap, egy 134 napos kiugró érték kivételével). A medián dózis $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T sejt/kg volt. Minden beteg a 0. napon kapta a Tecartus-infúziót, és legalább 7 napig a kórházban maradt.

Az elsődleges végpont az objektív válaszarány (objective response rate, ORR) volt, ahogy azt egy független ellenőrző bizottság a Lugano 2014-es kritériumok alapján megállapította. A másodlagos végpontok közé tartoztak a válasz időtartama (duration of response, DOR), teljes túlélés (overall survival, OS), a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) és a mellékhatások súlyossága.

Az elsődleges elemzésben a Tecartus-szal kezelt első 60 beteg a priori meghatározott csoportját vizsgálták a Tecartus infúzió beadását követő 4. heti betegség-felméréstől számított 6 hónappal később a terápiás válasz szempontjából. A 60 beteget tartalmazó csoportban az ORR 93% volt, a CR 67%. Az ORR szignifikánsan nagyobb volt az előre megszabott historikus 25%-os kontroll ráta 0,025 ($p < 0,0001$) egyoldalú szignifikancia szint mellett.

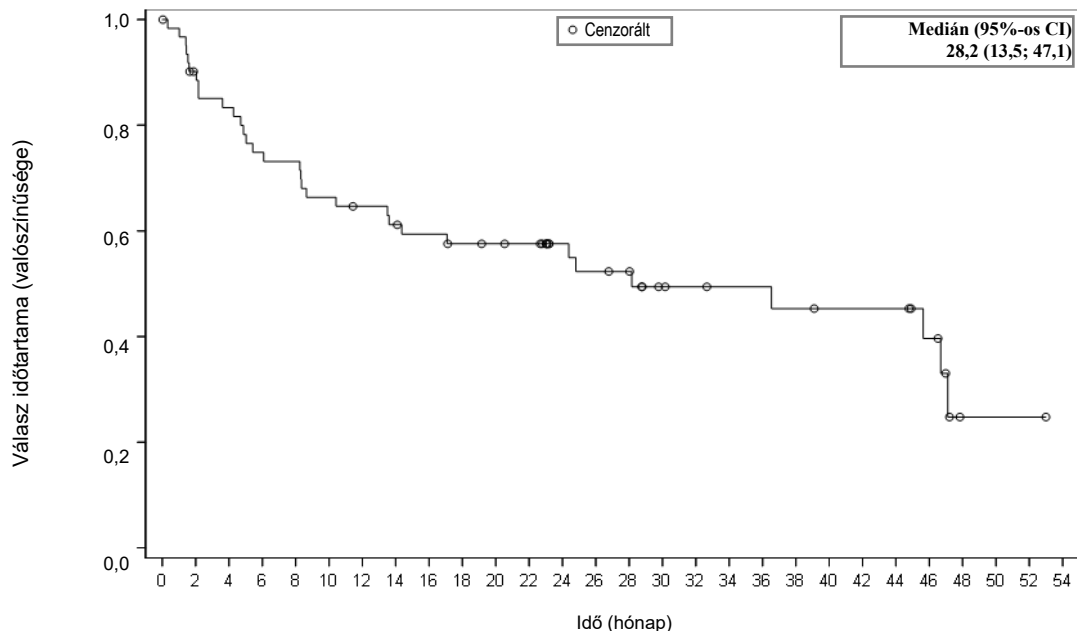
A hatásosság 24 hónapos utánkövetésének frissített elemzését a módosított, beválogatás szerinti (modified intent to treat, mITT) elemzési halmazzal végezték, amely 68, Tecartus-szal kezelt betegből állt. A 24 hónapos utánkövetés elemzésében az mITT elemzési halmaz 68 betegénél az ORR aránya 91%, míg a CR aránya 68% volt.

Mind az elsődleges elemzés, mind pedig a 24 hónapos utánkövetés elemzésének teljes elemzési halmaza (FAS) eredményeit az 5. táblázat mutatja.

5. táblázat A hatásossági eredmények összefoglalása a ZUMA-2 vizsgálatban

Kategória	Összes leukapheresissel kezelt ^a (FAS) (n = 74)	
	Elsődleges elemzés	24 hónapos utánkövetés
Objektív válaszadási arány (ORR), n (%) [95%-os CI]	62 (84%) [73,4; 91,3]	62 (84%) [73,4; 91,3]
CR n (%) [95%-os CI]	44 (59%) [47,4; 70,7]	46 (62%) [50,1; 73,2]
PR n (%) [95%-os CI]	18 (24%) [15,1; 35,7]	16 (22%) [12,9; 32,7]
Válasz időtartama (DOR)^b		
Medián hónapban [95%-os CI]	NR [10,4; NE]	28,2 (13,5%; 47,1)
Tartomány ^c hónapban	0,0+ – 35,0+	0,0+ – 53,0
Folyamatban lévő válaszok, CR+PR, CR, n (%) ^d	32 (43%), 30 (41%)	25 (34%), 25 (34%)
Progressziómentes túlélés		
Medián, hónap [95%-os CI]	16,2 [9,9; NE]	24,0 (10,1; 48,2)
Össztúlélés		
Medián, hónap [95%-os CI]	NR [24,6; NE]	47,4 (24,6; NE)
6 hónapos OS (%) [95%-os CI]	83,6 [72,9; 90,3]	83,6 [72,9; 90,3]
12 hónapos OS (%) [95%-os CI]	76,6 [65,1; 84,8]	76,7 [65,3; 84,8]
24 hónapos OS (%) [95%-os CI]	66,5 [52,8; 77,1]	63,0 [50,9; 70,3]
30 hónapos OS (%) [95%-os CI]	nem alkalmazható	56,2 (44,1; 66,7)
36 hónapos OS (%) [95%-os CI]	nem alkalmazható	53,9 (41,5; 64,8)
54 hónapos OS (%) [95%-os CI]	nem alkalmazható	38,7 (24,8; 52,4)
Medián utánkövetés hónapban (min; max)	16,8 [7,2; 37,6]	36,6 (27,3; 57,0)
CI: konfidencia-intervallum; CR: teljes válasz; FAS: teljes elemzési halmaz; NE: nem megbecsülhető (not estimable); NR: nem került elérésre (not reached); OS: össztúlélés; PR: részleges remisszió.		
a A 74 bevont betegből (vagyis a leukapheresissel kezelt betegek) 69 lymphodepletáló kemoterápiát és 68 Tecartus-t kapott.		
b Minden reagáló körében. A DOR mérése az első objektív válasz napja és a progresszió vagy a halál napja között történik.		
c A „+” jel cenzorált értékre utal.		
d Az adatgyűjtés lezárásának napján. A százalék kiszámítása az elemzési halmazba sorolt összes beteget figyelembe véve (a nevezőben) történt.		

1. ábra Kaplan–Meier DOR a teljes elemzési halmazban



Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Tecartus vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az MCL kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Relabáló vagy refrakter B-sejt-prekurzor ALL: ZUMA-3

Egy II. fázisú, nyílt, multicentrikus vizsgálatban értékelték a Tecartus hatásosságát és biztonságosságát relabáló vagy refrakter ALL-ben szenvedő felnőtt betegeknél. A relabáló vagy refrakter a meghatározás szerint a következők közül egy: primer refrakter; legfeljebb 12 hónapig tartó remissziót követő első relapszus; másodvonalbeli vagy magasabb szintű terápiát követő relabáló vagy refrakter betegség; relabáló vagy refrakter betegség allogén őssejt-transzplantációt (alloSCT) követően (feltéve, hogy a transzplantáció a vizsgálatba történő bevonás előtt ≥ 100 napon belül történt, és a beteg nem kapott immunosuppresszív gyógyszereket a bevonás előtti ≤ 4 héten belül). A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akik aktív vagy súlyos fertőzésben, aktív graft-versus-host betegségben szenvedtek, vagy kórtörténetükben szerepelt valamely KIR-betegség. A klinikailag egyértelmű neurológiai elváltozások nélküli KIR-2 betegségben szenvedő betegek bevonhatók voltak. A II. fázisú ZUMA-3 vizsgálatba összesen 71 beteget vontak be (vagyis kaptak leukapheresis-kezelést), és 55 beteget kezeltek Tecartus-szal. Hat beteg nem kapott Tecartust gyártási hiba miatt. Nyolc másik beteg kezelésére elsősorban a leukapheresis után jelentkező mellékhatások miatt nem került sor. Két olyan beteg, aki átesett leukapheresisen és kapott lymphodepletáló kemoterápiát, nem kapott Tecartus-kezelést; egyiküknél bacteriemia és neutropeniás láz lépett fel, a másik beteg pedig nem felelt meg a bevonási kritériumoknak a lymphodepletáló kemoterápia után. A teljes elemzett populáció (FAS) tartalmazza az összes beteget, aki átesett leukapheresisen, míg a módosított beválasztás szerinti (MITT) populáció magában foglalja a leukapheresisen átesett és a II. fázisban Tecartus-szal kezelt összes beteget. A vizsgálat kiindulására vonatkozó betegjellemzőket a 6. táblázat foglalja össze.

6. táblázat A ZUMA-3 II. fázisú vizsgálat kiindulási betegjellemzőinek összefoglalása

Kategória	Összes leukapheresis (FAS) (n = 71)	Összes kezelt (mITT) (n = 55)
<i>Kor (év)</i>		
Medián (min, max)	44 (19–84)	40 (19–84)
Férfi	58%	60%
Fehér bőrű etnikai csoport	72%	67%
Primer refrakter betegség	30%	33%
Relabáló/refrakter betegség ≥2 vonalbeli terápia után	76%	78%
Első relapszus, amennyiben az első remisszió legfeljebb 12 hónapig tart	28%	29%
<i>Előzetes terápiás vonalak száma</i>		
Medián (min, max)	2 (1-8)	2 (1-8)
≥ 3	48%	47%
<i>Előzetes terápiák</i>		
Allo-SCT	39%	42%
Blinatumomab	46%	45%
Inotuzumab	23%	22%
Philadelphia-kromoszóma (Ph ⁺)	27%	27%
Allo-SCT, allogén őssejt-transzplantáció; Max, maximum; Min, minimum		

A lymphodepletáló kemoterápiát követően a Tecartus-t a betegek egyetlen intravénás infúzióban kapták meg 1×10^6 anti-CD19 CAR T-sejt/ttkg céldózisban (a maximális megengedett dózis: 1×10^8 sejt). A lymphodepletáló kezelés a Tecartus-infúzió előtt 2 nappal, intravénásan 60 perc alatt adott 900 mg/m^2 ciklofoszfamidból és a Tecartus-infúzió előtti 4., 3., és 2. napon, intravénásan, 30 perc alatt adott 25 mg/m^2 fludarabinból állt. A Tecartus-kezelésben részesült 55 beteg közül 51 kapott a leukapheresis és a lymphodepletáló kemoterápia közötti áthidaló kezelést a betegségterhelés kezelésére.

A Tecartus-szal kezelt betegeknél a leukapheresistől a készítmény megérkezéséig eltelt idő átlagosan 16 nap volt (tartomány: 11–42 nap), és a leukapheresistől a Tecartus-infúzió beadásáig eltelt idő átlagosan 29 nap volt (tartomány: 20–60 nap). A medián dózis $1,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-sejt/ttkg volt. Mindegyik beteg a 0. napon kapta a Tecartus-infúziót, és legalább 7 napig a kórházban maradt.

Az elsődleges végpont a teljes remissziós ráta (OCR) (teljes remisszió [CR] + teljes remisszió nem teljes hematológiai gyógyulással [CRi]) volt, a független ellenőrző bizottság megállapítása szerint. A Tecartus-szal kezelt 55 beteg (mITT) esetében az OCR arány 70,9% volt 56,4%-os CR mellett (7. táblázat), ami szignifikánsan nagyobb volt, mint az előre meghatározott 40%-os kontrollráta. A CR-t vagy CRi-t elérő 39 betegnél a válaszig eltelt medián idő 1,1 hónap volt (tartomány: 0,85-2,99 hónap).

Mindegyik kezelt betegnél adott volt a követés lehetősége legalább 18 hónapon át, és a követés medián időtartama 20,5 hónap volt (95%-os CI: 0,3, 32,6 hónap), az OS medián követési időtartama 24,0 hónap volt (95%-os CI: 23,3, 24,6 hónap).

7. táblázat A ZUMA-3 II. fázisú vizsgálat hatásossági eredményeinek összefoglalása

	FAS n = 71	mITT ^a n = 55
OCR arány (CR + CRi) n (%) [95%-os CI]	39 (54,9) [43, 67]	39 (70,9) [57,0, 82,0]
CR arány, n (%) [95%-os CI]	31 (43,7) [32, 56]	31 (56,4) [42,0, 70,0]

Minimális reziduális betegség (MRD) negatív aránya az OCR (CR vagy CRi) betegek között, n (%)	n = 39 38 (97%)	n = 39 38 (97%)
A remisszió időtartama, medián, hónapokban [95%-os CI] ^b Medián tartomány hónapban megadva	14,6 [9,4, NE] ^c (0,03+, 24,08+)	14,6 [9,4, NE] ^c (0,03+, 24,08+)

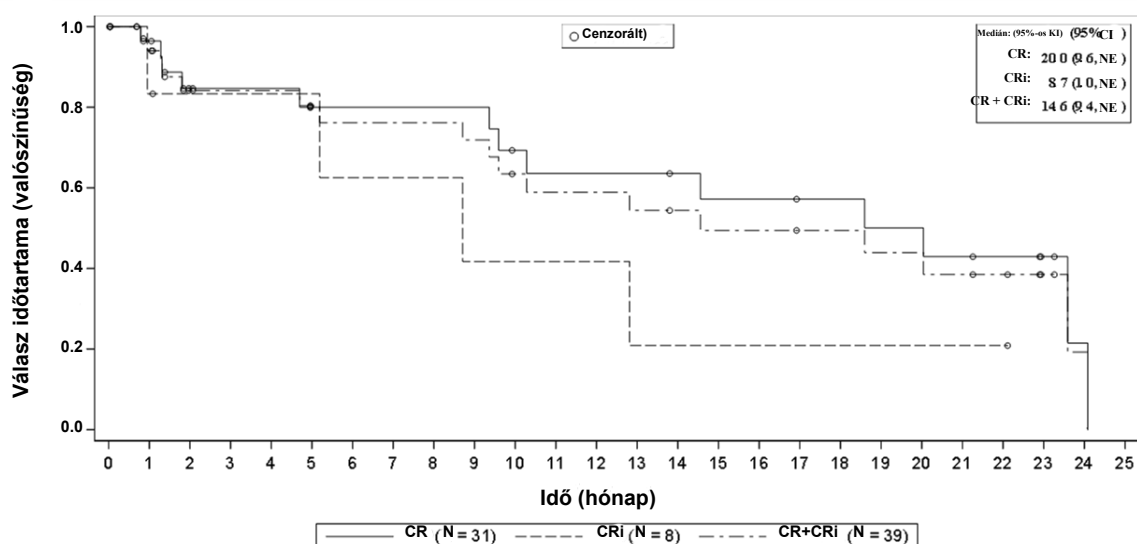
CI: konfidenciaintervallum; CR: teljes remisszió; NE: nem becsülhető; OS: teljes túlélés

a. A 71 bevont (és leukapheresist kapott) beteg közül 57 kapott kondicionáló kemoterápiát és 55 kapott Tecartus-t.

b. A vizsgálati alanyokat cenzorálták az utolsó értékelhető betegség-felméréskor az új rákellenes terápia (a tirozin-kináz inhibitor terápia nem lehetett újraindítani) vagy az allo-SCT megkezdése előtt, kizárva ezzel annak lehetőségét, hogy az új terápia hozzájárulhasson a DOR-hez, ami zavarta volna a KTE-X19 hatásának értékelését. A következő allo-SCT vagy az új rákellenes terápia megkezdése szempontjából nem cenzorált elemzések eredményei összhangban voltak az eseményekre cenzorált elemzések eredményeivel.

c. A remisszió időtartamát csak azoknál a vizsgálati alanyoknál határozták meg, akik elérték az OCR-t, ezért az FAS és az mITT elemzése azonos eredményt mutat.

2. ábra Kaplan–Meier DOR az mITT elemzési populációban^a



A DOR-t csak az OCR-t elérő alanyoknál határozták meg, ezért az FAS és az mITT elemzése azonos eredményt mutat.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén halasztást engedélyez a Tecartus vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a B-sejtes ALL-ben szenvedő gyermekek egy vagy több alcsoportjában, és eltekint a Tecartus-szal az ALL kezelésére végzett vizsgálatok eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a 6 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetén. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

Feltételes engedélyezés

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték.

Ez azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani mind az MCL, mind az ALL betegcsoport vonatkozásában.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felül fogja vizsgálni a gyógyszerrel kapcsolatos új információkat, és szükség szerint ez az alkalmazási előírás is frissítve lesz.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Sejtkinetika

Köpenysejtes lymphoma

A Tecartus 2×10^6 anti-CD19 CAR T-sejt/ttkg dózisának infúziója után a ZUMA-2 vizsgálatban után az anti-CD19 CAR T-sejtek kezdeti gyors expanziót mutattak, amit a közel a kiindulási szintre való visszatérés követett a 3. hónapban. Az anti-CD19 CAR T-sejtek csúcskoncentrációjukat az infúzió utáni első 7–15 napon érték el.

Az MCL-ben szenvedő betegeknek anti-CD19 CAR T-sejtek száma a vérben összefüggésben volt az objektív válasszal (CR vagy PR) (8. táblázat).

8. táblázat A brexukabtagén autoleucel farmakokinetikájának összefoglalása a ZUMA-2 vizsgálat alapján

Az anti-CD19 CAR T sejtek száma	Reagáló betegek (CR vagy PR)	Nem reagáló betegek	P-érték
	(n=63)	(n=5)	
Csúcs (sejt/μl) Medián [min; max], n	97,52 [0,24; 2 589,47], 62	0,39 [0,16; 22,02], 5	0,0020
AUC₀₋₂₈ (sejt/μl·nap) Medián [min; max], n	1 386,28 [3,83–2,77 × 10 ⁴], 62	5,51 [1,81; 293,86], 5	0,0013

A P-érték kiszámítása a Wilcoxon-teszttel történt.

A medián anti-CD19 CAR T-sejt AUC csúcserőteke 74,08 sejt/μl·nap volt a 65 éves és idősebb MCL-betegeknek (n=39), illetve 112,45 sejt/μl·nap a 65 év alatti MCL-betegeknek (n=28). A medián anti-CD19 CAR T-sejt AUC értéke 876,48 sejt/μl·nap volt a 65 éves és idősebb MCL-betegeknek, illetve 1640,21 sejt/μl·nap a 65 év alatti MCL-betegeknek.

Acut lymphoblastos leukaemia

A Tecartus 1×10^6 anti-CD19 CAR T-sejt/ttkg céldózisának infúziója után a ZUMA-3 (II. fázisú) vizsgálatban az anti-CD19 CAR T-sejtek kezdeti gyors expanziót mutattak, amit gyors, a kiinduláshoz közeli értékre való visszaesés követett a 3. hónapra. Az anti-CD19 CAR T-sejtek csúcserőtekeinek kialakulásáig eltelt medián idő a Tecartus infúzióját követő első 15 napon belülre esett.

A Tecartus farmakokinetikája időbeli alakulásának a teljes válasz központi értékelésén alapuló összefoglalását a 9. táblázat mutatja be.

9. táblázat A brexukabtagén autoleucel farmakokinetikájának összefoglalása a ZUMA-3 II. fázisú vizsgálat alapján

Anti-CD19 CAR T-sejtek száma	Teljes remissziót mutató betegek (CR/CRI) (n = 39)	Nem teljes remissziót mutató betegek ^a (n = 16)	P-érték
Csúcs (sejt/μl) Medián [min; max], n	38,35 [1,31, 1533,4], 36 ^b	0,49 [0,00, 183,50], 14 ^b	0,0001 ^c
AUC₀₋₂₈ (sejt/μl·nap) Medián [min; max], n	424,03 [14,12-19 390,42], 36 ^b	4.12 [0,00, 642,25], 14 ^b	00001 ^c

- A 39, CR-t vagy CRI-t elérő alany közül 3 esetében és a 16, CR/CRI-t nem mutató beteg közül 2 esetében nem voltak anti-CD19 CAR T-sejt adatok az infúzió utáni vizitekről.
- A nem teljes remisszió magában foglalja a következőket: az összes nem-CR/Cri alany, akik válaszat nem teljes válaszként osztályozták részleges hematológiai gyógyulással, blasztmentes hipoplasztikus vagy aplasztikus csontvelővel (N = 4), részleges válasz (N = 0), válasz hiánya (N = 9) vagy nem értékelhető (N = 3).
- A P-érték kiszámítása a Wilcoxon-teszttel történt.

Az anti-CD19 CAR T-sejt medián csúcserőteke 34,8 sejt/μl volt a ≥ 65 éves ALL-betegeknek (n = 8) és 17,4 sejt/μl volt a < 65 éves ALL-betegeknek (n = 47). A medián anti-CD19 CAR T-sejt AUC érték 425,0 sejt/μl·nap volt a ≥ 65 éves ALL-betegeknek és 137,7 sejt/μl·nap volt a < 65 éves ALL-betegeknek.

Az MCL- és az ALL-betegeknek a nemnek nem volt jelentős hatása a Tecartus AUC_{0-28, nap} és a c_{max} értékére.

A Tecartus-t nem vizsgálták máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Tecartus tervezett humán T-sejtekből áll, ezért nincsenek reprezentatív *in vitro* assayk, *ex vivo* modellek vagy *in vivo* modellek, amelyek a humán termék toxikológiai jellemzőit megfelelően tudnák megcélózni. Ezért a gyógyszerfejlesztésnél alkalmazott hagyományos toxikológiai vizsgálatokat nem végeztek.

Karcinogenitási vagy genotoxicitási vizsgálatokat nem végeztek.

Nem végeztek vizsgálatokat a kezelés termékenységre, reprodukcióra és a fejlődésre kifejtett hatásainak értékelésére.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Cryostor CS10 (DMSO-t tartalmaz)
nátrium-klorid
humán albumin

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A Tecartus 1 évig stabil, ha folyékony nitrogén gőzfázisában fagyasztva tárolják (≤ -150 °C °C).

A Tecartus a teljes felolvasztás után szobahőmérsékleten (20–25 °C-on) maximum 3 óráig stabil, ugyanakkor a Tecartus infúziót a teljes felolvasztás utáni 30 percen belül el kell indítani, és a teljes infúziós idő nem haladhatja meg a 30 percet.

6.4 Különleges tárolási előírások

A Tecartus-t folyékony nitrogén gőzfázisában kell tárolni (≤ -150 °C), és annak érdekében, hogy életképes élő autológ sejteket adjanak be a betegnek, addig fagyasztva kell maradnia, amíg a beteg készen nem áll a beadásra. A felolvasztott készítményt nem szabad újra lefagyasztani.

A gyógyszer felolvadás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése, valamint speciális eszköz(ök) a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

Etilén-vinil-acetát kriotároló zsák, ami körülbelül 68 ml sejtdiszperziót tartalmaz, zárt toldalékcsővel és két szabad tűcsatlakozóval.

A kriotároló zsákot egyenként csomagolják egy szállító fémkazettába.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A besugárzás a készítmény inaktiválódását eredményezheti.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

A Tecartus-t az intézményen belül zárt, törésálló, szivárgásmentes tartályokban kell szállítani.

Ez a gyógyszer humán vérsejteket tartalmaz. A Tecartus-t kezelő egészségügyi szakembereknek meg kell tenniük a megfelelő óvintézkedéseket (kesztyűt kell húzniuk és védőszemüveget kell viselniük), hogy elkerüljék a fertőző betegségek átvitelét.

Az alkalmazás előkészítése

- Ellenőrizze, hogy a betegazonosító megegyezik-e a Tecartus fémkazettán lévő betegazonosítóval.
- A Tecartus infúziós zsákját nem szabad a kazettából eltávolítani, ha a betegspecifikus címkén lévő adat nem egyezik a kezelni szándékozott betegével.
- Miután a beteg azonosító számát megerősítette, távolítsa el az infúzió zsákját a fémkazettából.
- Ellenőrizze, hogy a kazetta címkéjén szereplő betegadatok megegyeznek-e a zsák címkéjén szereplőkkel.
- Felolvasztás előtt vizsgálja meg az infúziós zsákot, és ellenőrizze, hogy a tartály nem sérült-e. Ha a zsák sérült, kövesse az emberi eredetű anyagok hulladékaira vonatkozó helyi irányelveket (és azonnal lépjen kapcsolatba a Kite vállalattal).

Felolvasztás

- Helyezze az infúziós zsákot egy második zsákba.
- A Tecartus-t körülbelül 37 °C-on olvassa fel vízfürdőben vagy száraz olvasztással, amíg már nincs látható jég az infúziós zsákban. A sejtes anyagcsomók elosztatása érdekében a zsák tartalmát finoman keverje fel. Ha látható sejtesomók maradnak, folytassa a zsák tartalmának finom keverését. A sejtes anyag kisebb csomóinak a finom kézi keveréstől el kell oszolniuk. A Tecartus-t nem szabad mosni, centrifugálni, és/vagy új közegben reszuszpendálni az infúzió előtt. A felolvasztásnak körülbelül 3–5 percet kell igénybe vennie.
- Felolvasztás után a Tecartus szobahőmérsékleten (20–25 °C-on) legfeljebb 3 óráig stabil. Ugyanakkor az infúziót a teljes felolvasztás utáni 30 percen belül el kell indítani.

Alkalmazás

- Kizárólag egyszeri autológ felhasználásra.
- Tocilizumab és elsősegély-felszerelés legyen kéznél az infúzió beadása előtt, valamint a monitorozási időszak alatt. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt nem áll rendelkezésre, az infúzió előtt a tocilizumabot helyettesítő megfelelő alternatív kezelési módoknak kell rendelkezésre állnia a CRS kezelésére.
- Leukodepletáló szűrőt nem szabad használni.
- A beadáshoz centrális vénás hozzáférés biztosítása javasolt.
- Ellenőrizze ismét a betegazonosítót, hogy megegyezik-e a Tecartus zsákján lévő betegazonosítókkal.
- Az infúzió előtt töltsse fel a szerelékét 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal (0,154 mmol nátrium/ml).
- Csepegtesse be a Tecartus zsák teljes tartalmát 30 percen belül, gravitáció vagy perisztaltikus pumpa segítségével.
- Finoman mozgassa a zsákot az infúzió alatt, hogy megakadályozza a sejtek összecsomósodását.
- Miután a zsák teljes tartalma beadásra került, öblítse át a szerelékét 0,9%-os nátrium-klorid oldattal (0,154 mmol nátrium/ml), ugyanazzal az infúziósebességgel, hogy a kezelés teljes mennyiségének beadása megtörténjen.

A fel nem használt gyógyszer és minden anyagot (szilárd és folyékony hulladékot), ami a Tecartus-szal érintkezett, az emberi eredetű anyagok hulladékainak kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és ártalmatlanítani.

Véletlen expozíció

A Tecartus-szal való véletlen expozíció esetén az emberi eredetű anyagok kezelésével kapcsolatos helyi irányelveket kell követni.. Azokat a munkafelületeket és anyagokat, amelyek esetleg érintkezésbe kerültek a Tecartus-szal, megfelelő fertőtlenítőszerrel dekontaminálni kell.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1492/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. december 14.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. december 07.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának/gyártóinak neve és címe

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
California
CA 90245
Egyesült Államok

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

A gyártási tételek végfelfszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a

biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

Kulcselemek:

A tocilizumab biztosítása és a helyszín minősítése

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy a Tecartus-t alkalmazó kórházak és a hozzájuk kapcsolódó kezelési centrumok speciálisan minősítettek legyenek az elfogadott módon kontrollált disztribúciós programnak megfelelően:

- biztosítani kell, hogy a Tecartus-infúzió beadását megelőzően 1 dózis tocilizumab azonnal, helyben rendelkezésre álljon minden egyes beteg számára. A kezelési központ számára biztosítani kell a hozzáférést egy további tocilizumab adaghoz minden egyes előző adag beadásától számított 8 órán belül. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt nem áll rendelkezésre, biztosítani kell, hogy a tocilizumabot helyettesítő megfelelő alternatív kezelési mód rendelkezésre álljon a helyszínen a CRS kezelésére,
- biztosítani kell, hogy a beteg kezelésében olyan egészségügyi szakemberek vegyenek részt, akik elvégezték az oktatóprogramot,
- biztosítani kell, hogy a helyszín minősítésekor tartott képzés során az egészségügyi szakemberek figyelmét felhívják arra, hogy szekunder malignitás kialakulása esetén fel kell venniük a kapcsolatot a forgalomba hozatali engedély jogosultjával a tumorminták gyűjtésére és elemzésére vonatkozó ajánlásokkal kapcsolatban.

Oktatóprogram – A Tecartus minden egyes tagállamban történő forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal az oktatóanyagok tartalmáról és formájáról.

Oktatóprogram egészségügyi szakemberek számára

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy a Tecartus-t várhatóan felíró, kiadó és alkalmazó egészségügyi szakemberek minden olyan tagállamban, ahol a Tecartus forgalomba kerül, megkapják az útmutató dokumentumot az alábbiakkal:

- információk a biztonságossági és hatásossági hosszú távú utánkövetéses vizsgálatról és a vizsgálatához való hozzájárulás fontosságáról
- a CRS és a súlyos neurológiai mellékhatások, beleértve az ICANS azonosításának elősegítése;
- a CRS és a súlyos neurológiai mellékhatások, beleértve az ICANS kezelésének elősegítése;
- a CRS és a súlyos neurológiai mellékhatások, beleértve az ICANS megfelelő monitorozásának biztosítása;
- a betegek releváns információkkal való ellátásának elősegítése;
- a mellékhatások megfelelő és helyes bejelentésének biztosítása;
- egy adott beteg kezelése előtt biztosítani kell, hogy minden egyes beteg számára helyben rendelkezésre álljon legalább 1 dózis tocilizumab. A minősített kezelési központnak 8 órán belüli hozzáférést kell kapnia a tocilizumab további dózisaihoz; abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt nem áll rendelkezésre, biztosítani kell, hogy a tocilizumabot helyettesítő megfelelő alternatív kezelési mód rendelkezésre álljon a helyszínen a CRS kezelésére.

Oktatóprogram betegek számára

A betegek tájékoztatása és további magyarázat az alábbiakkal kapcsolatban:

- a Tecartus-kezeléssel összefüggő CRS, illetve súlyos neurológiai mellékhatások kockázatai;
- azonnal számoljanak be a tünetekről a kezelőorvosuknak;
- feltétlenül tartózkodjanak annak az intézménynek a közelében, ahol az infúziót kapták, a Tecartus-infúzió beadását követően legalább 4 hétig;
- mindig tartsák maguknál a betegfigyelmeztető kártyát.

• **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A Tecartus relabált vagy refrakter (r/r) köpenysejtes limfómás (MCL) felnőtt betegek és r/r akut limfoblasztos leukémiás felnőtt (ALL) betegek kezelésében mutatott hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának további jellemzése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának jóváhagyott protokoll szerinti regiszteralapú prospektív vizsgálatot kell elvégeznie és az abból származó eredményeket be kell nyújtania.	MCL: 2043. március 31. ALL: 2042. december 31.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A Tecartus relabált vagy refrakter köpenysejtes limfómás felnőtt betegek kezelésében mutatott hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának, valamint a kezelés nőknél, időseknél és súlyos betegeknél meghatározott előny/kockázat arányának igazolására a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a jóváhagyott protokoll szerint regiszteralapú prospektív vizsgálatot kell elvégeznie ugyanabból a regiszterből, mint amit a Tecartus hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának jellemzésére használtak.	2027. április 30.
A Tecartus r/r ALL-es felnőtt betegek kezelésében mutatott hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának igazolására a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a ZUMA–3 klinikai vizsgálat követési szakaszának eredményeit (1. és 2. rész).	2024. október 31.
A Tecartus r/r ALL-es felnőtt betegek kezelésében mutatott hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának igazolására a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a jóváhagyott protokoll szerinti regiszteralapú prospektív, megfigyeléses vizsgálatot kell elvégeznie és az abból származó eredményeket be kell nyújtania.	2027. december 31.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FÉMKAZETTA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tecartus 0,4 – 2×10^8 sejt diszperziós infúzió
brexukabtagén autoleucel (CAR+ életképes T-sejtek)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Autológ, egy anti-CD19 kiméra antigénreceptort (CAR) kódoló retrovirális vektorral transzdukált humán T-sejtek.
A gyógyszer emberi eredetű sejteket tartalmaz.

Tartalma: 0,4- 2×10^8 CAR+ életképes T-sejt

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Cryostor CS10 (DMSO), humán albumin, nátrium-klorid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós infúzió

Egy steril infúziós zsák.

Tartalom: körülbelül 68 ml sejt-diszperzió.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Nem szabad besugarazni!

Felolvasztás közben finoman keverje össze a zsák tartalmát.

NE alkalmazzon leukodepletáló szűrőt.

MIELŐTT beadja az infúziót, ELLENŐRIZZE a betegazonosítót!

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag autológ alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Tárolja ≤ -150 °C-os folyékony nitrogén gőzfázisában.
Ne fagyassza le újra!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer emberi véresejteket tartalmaz.
Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre és az emberi eredetű hulladékanyagok kezelésére vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1492/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Gy.sz.:
Kite betegazonosító:
Kiegészítő betegazonosító:
Beteg neve:
Beteg születési dátuma:
SEC:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem releváns.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem releváns.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INFÚZIÓS ZSÁK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Tecartus $0,4 - 2 \times 10^8$ sejt diszperziós infúzió
brexukabtagén autoleucel (CAR+ életképes T-sejtek)
Kizárólag intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Gy.sz.:
Kite betegazonosító:
Kiegészítő betegazonosító:
Beteg neve:
Beteg születési dátuma:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Tartalom: körülbelül 68 ml sejtdiszperzió.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag autológ alkalmazásra.
Ellenőrizze a betegazonosítót.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Tecartus $0.4-2 \times 10^8$ sejt diszperziós infúzió brexukabtagén autoleucel (CAR+ életképes T-sejtek)

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosa adni fog Önnek egy sürgősségi betegkártyát. Olvassa el figyelmesen, és kövesse a rajta található utasításokat.
- Mindig mutassa be a sürgősségi betegkártyát a kezelőorvosnak vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, amikor megvizsgálják Önt, vagy ha kórházba kerül.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tecartus és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tecartus adása előtt
3. Hogyan kell adni a Tecartus-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tecartus-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tecartus és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tecartus génterápiás gyógyszer köpenysejtes limfómában és akut B-sejtes limfoblasztos leukémiában szenvedő felnőttek kezelésére. Akkor alkalmazzák, amikor más elérhető gyógyszerek már nem hatnak (relabáló vagy refrakter betegség). Ez a gyógyszer speciálisan Önnek készült saját módosított fehérvérsejtjeiből, melyek neve brexukabtagén autoleucel.

A köpenysejtes limfóma és az akut B-sejtes limfoblasztos leukémia az immunrendszer (a test védekezőrendszere) egyik részének, a B-limfocitáknak nevezett fehérvérsejteknek a rákos megbetegedése. Mind a köpenysejtes limfóma, mind az akut B-sejtes limfoblasztos leukémia esetén a B-limfociták ellenőrizetlenül szaporodnak, és felhalmozódnak a nyirokszövetben, a csontvelőben vagy a vérben.

Hogyan hat a Tecartus?

A fehérvérsejteket kivonják az Ön véréből, majd genetikailag módosítják úgy, hogy azok célba vegyék a rákos sejteket a szervezetében. Amint infúzióval bejuttatják a Tecartus-t a vérbe, a módosított fehérvérsejtek megölik a rákos sejteket.

2. Tudnivalók a Tecartus adása előtt

Nem kaphat Tecartus-t,

- ha allergiás a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármely összetevőjére. Ha úgy gondolja, hogy allergiás lehet, forduljon kezelőorvosához.
- ha nem kaphatja a vérében lévő fehérvérsejtek számának csökkentésére alkalmas gyógyszert (*limfocitaszám-csökkentő kemoterápia*) (lásd még 3. pont – Hogyan kell alkalmazni a Tecartus-t?).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tecartus-t az Ön fehérvérsejtjeiből állítják elő, és kizárólag Önnek szabad beadni (*autológ felhasználás*).

Vizsgálatok és ellenőrzések

A Tecartus beadása előtt kezelőorvosa:

- ellenőrzi a tüdejét, a szívét, veséjét és a vérnyomását.
- ellenőrzi a fertőzésre vagy gyulladásra utaló jeleket; továbbá eldönti, hogy van-e Önnek szüksége kezelésre a Tecartus beadása előtt.
- ellenőrzi, hogy daganatos betegsége rosszabbodik-e.
- ellenőrzi a graft-versus-host betegség okozta jeleket, amely szervátültetés után alakulhat ki. Ez akkor alakul ki, amikor a transzplantált sejtek megtámadják a szervezetét, ami bőrkiütést, hányingert, hányást, hasmenést és véres székletet okoz.
- ellenőrzi a vérében a húgysavszintet és a daganatos sejtek számát. Ez megmutatja, hogy valószínű-e Önnek a *tumorlízis szindróma* nevű állapot kialakulása. Ennek az állapotnak a megelőzésére gyógyszereket adhatnak be Önnek.
- hepatitisz B-, hepatitisz C- és HIV-fertőzést kimutató vizsgálatot végez.
- ellenőrzi, hogy kapott-e az elmúlt 6 hétben védőoltást, vagy tervez-e védőoltást beadatni a következő néhány hónapban.
- Ellenőrzi, hogy korábban kapott-e olyan kezelést, mely a CD19 nevű fehérjéhez kapcsolódik.

Bizonyos esetekben előfordulhat, hogy nem lehet a tervezett Tecartus-kezelést elvégezni. Ha a Tecartus-infúziót több mint 2 héttel el kell halasztani a limfocitaszám-csökkentő kemoterápia beadása után, akkor előfordulhat, hogy további kemoterápiát kell kapnia (lásd még 3. pont – Hogyan kell alkalmazni a Tecartus-t?).

Miután beadták Önnek a Tecartus-t

Azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, vagy kérjen sürgősségi ellátást, ha az alábbiak közül bármelyik előfordul Önnek:

- Hidegrázás, kifejezett fáradtság, gyengeség, szédülés, fejfájás, köhögés, légszomj, gyors vagy szabálytalan szívverés, súlyos hányinger, hányás vagy hasmenés, amelyek a citokin-felszabadulási szindrómaként ismert betegség tünetei lehetnek. A Tecartus beadása után 3–4 héten keresztül naponta kétszer mérje meg a testhőmérsékletét. Ha a testhőmérséklete magas, azonnal forduljon kezelőorvosához.
- Görcsök, reszketés, illetve beszédzavar vagy elmosódott beszéd, eszméletvesztés vagy csökkent tudatállapot, zavartság és a tájékozódás zavara, az egyensúly vagy a mozgáskoordináció zavara.
- Láz (azaz 38 °C fok feletti hőmérséklet), ami fertőzés tünete lehet.
- Extrém fáradtság, gyengeség és légszomj, amelyek a vörösvértestek hiányának tünetei lehetnek.
- Könnyebben előforduló vérzés vagy véraláfutás, amelyek a vérlemezkének nevezett sejtek elemek alacsony számának tünetei lehetnek.

Ha fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy ha nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja a vérképlet, mert a vörsejtek és a vér egyéb alkotóelemeinek száma csökkenhet.

Arra fogják kérni, hogy felvehessék Önt egy nyilvántartásba legalább 15 évre, hogy jobban megértsék a Tecartus hosszú távú hatásait.

Nem szabad vért adnia vagy szervátültetés céljából szervet, szöveteket vagy sejteket adományoznia.

Gyermekek, serdülők és fiatal felnőttek

A Tecartus nem alkalmazható 18 évnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél, valamint 26 év alatti fiatal felnőtteknél.

Egyéb gyógyszerek és a Tecartus

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Tecartus alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha olyan gyógyszert szed, ami gyengíti immunrendszerét, mint például a kortikoszteroidok, mivel ezek a gyógyszerek módosíthatják a Tecartus hatását.

Különösen fontos, hogy tilos úgynevezett élő vakcina típusú védőoltást kapnia:

- 6 héten keresztül a rövid kemoterápia megkezdése előtt; amit másképp limfocitaszám-csökkentő kemoterápiának hívnak, és ami felkészíti a szervezetét a Tecartus-sejtek beadására.
- a Tecartus-kezelés alatt.
- a kezelés után, amíg az immunrendszer működése helyreáll.

Beszéljen kezelőorvosával, ha védőoltást kell kapnia.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ez azért szükséges, mert a Tecartus terhes vagy szoptató nőkre gyakorolt hatása nem ismert, és károsíthatja a magzatot vagy a szoptatott gyermeket.

- Ha ön terhes vagy a Tecartus-kezelés után teherbe eshet, azonnal beszéljen kezelőorvosával.
- A kezelés elkezdése előtt el kell végezni Önnél egy terhességi tesztet. A Tecartus-t csak akkor lehet beadni, ha az eredmény igazolja, hogy Ön nem terhes.

Ha már beadták Önnek a Tecartus-t, kezelőorvosával beszélje meg a terhességet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tecartus tudatmódosulást vagy -beszűkülést, zavartságot és görcsrohamokat okozhat a beadást követő 8 hétben.

Ne vezessen járművet, és ne kezeljen nehéz gépeket, illetve ne végezzen figyelmet igénylő tevékenységeket legalább 8 hétig a Tecartus-kezelés után, vagy amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy teljesen meggyógyult.

A Tecartus nátriumot, dimetil-szulfoxidot (DMSO) és gentamicint tartalmaz

Ez a gyógyszer 300 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz infúziós zsákonként. Ez megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 15%-ának felnőtteknél. DMSO-t és gentamicint is tartalmaz, melyek súlyos túlérzékenységi reakciókat okozhatnak.

3. Hogyan kell adni a Tecartus-t?

A Tecartus-t mindig egészségügyi szakember fogja beadni Önnek.

- Mivel a Tecartus az Ön saját fehérvérsejtjeiből készül, a sejtjeit leveszik a gyógyszer elkészítéséhez. Kezelőorvosa a vénájába helyezett kanül segítségével vért fog levenni Öntől (ez a *leukaferezisnek* nevezett eljárás). A fehérvérsejtjei egy részét elválasztják a vértől, és a vér maradékát visszajuttatják a vénájába. Ez 3–6 órát vehet igénybe, és lehet, hogy meg kell ismételni.
- A fehérvérsejtjeit elküldik egy gyártóközpontba, hogy előállítsák belőlük a Tecartus-t az Ön számára. A Tecartus elkészítése általában 2–3 hétig tart, de ez az időtartam változó lehet.

A Tecartus-kezelés előtt alkalmazott gyógyszerek

A Tecartus adása előtt néhány nappal egyéb gyógyszereket is fog kapni, például limfocitaszám-csökkentő kemoterápiát, ami lehetővé teszi a Tecartus-ban található, módosított fehérvérsejtjeinek sokszorozódását a szervezetében, amikor megkapja a gyógyszert.

A Tecartus beadása előtti 30–60 perc alatt más gyógyszereket is adhatnak Önnek. Erre az infúziós reakciók és a láz megelőzése érdekében van szükség. Ezek között a gyógyszerek között lehet például:

- Paracetamol.
- Antihisztamin, például a difenhidramin.

Hogyan adják be Önnek a Tecartus-t?

A Tecartus-t mindig orvos fogja beadni Önnek minősített kezelési központban.

- A Tecartus beadása egyetlen dózisban történik.
- Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember körülbelül 30 perc alatt be fog Önnek adni egy egyadagos Tecartus-infúziót a vénájába vezetett katéteren keresztül (*intravénás infúzió*).
- A Tecartus az Ön fehérvérsejtjeinek genetikailag módosított változatát tartalmazza. Ezért a kezelést előkészítő egészségügyi szakembernek megfelelő óvintézkedéseket kell tennie (kesztyűt és védőszemüveget kell viselnie), hogy elkerülje fertőző betegségek esetleges átvitelét, és követnie kell az emberi eredetű anyagok hulladékainak kezelésére vonatkozó helyi irányelveket azoknak az anyagoknak az eltávolítása vagy ártalmatlanítása érdekében, amelyekkel érintkezett.

Miután beadták Önnek a Tecartus-t

- Tervezzen úgy, hogy legalább 4 hétig annak a kórháznak a közelében tartózkodik, ahol a Tecartus-kezelést megkapta. Kezelőorvosa azt fogja javasolni, hogy legalább 10 napon keresztül naponta jöjjön vissza a kórházba, vagy be fogja Önt utalni a kórházba a Tecartus-kezelés utáni első 10 napra. Erre azért van szükség, hogy kezelőorvosa ellenőrizhesse a kezelés hatását, és segíthessen Önnek, ha mellékhatások jelentkeznek.

Ha egy tervezett időpontot kihagy, haladéktalanul hívja fel kezelőorvosát, vagy a kezelési központot új időpontjának egyeztetéséhez.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ne próbálja meg egyedül kezelni a mellékhatásokat.

A Tecartus okozhat mellékhatásokat, amelyek súlyosak vagy életveszélyesek lehetnek. **Azonnal forduljon orvoshoz**, ha az alábbiak közül bármelyik mellékhatás jelentkezik Önnél a Tecartus-infúzió beadását követően.

Nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet

- Láz, hidegrázás; vérnyomáscsökkenés, ami olyan tüneteket okozhat, mint a szédülés, ájulásközeli érzés; tüdővizenyő, ami súlyos és végzetes lehet (a *citokin-felszabadulási szindrómának* nevezett betegség minden tünete).
- Esméletvesztés vagy csökkent tudatállapot, zavartság vagy az agyműködés zavara okozta emlékezetvesztés, beszédzavar vagy elmosódott beszéd, akaratlan reszketés (*tremor*), görcsök (*görcsrohamok*), hirtelen fellépő zavartság és nyugtalanság, a tájékozódás zavara, hallucináció vagy ingerlékenység (*delírium*).
- Láz, hidegrázás, ami fertőzésre utalhat.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Az egyéb mellékhatásokat az alábbi rész ismerteti. Ha ezek a mellékhatások felerősödnek vagy súlyosakká válnak, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet

- A fehérvérsejtek kórosan alacsony száma, ami fokozhatja a fertőzésveszélyt.
- A véralvadást segítő sejtek alacsony száma (*thrombocytopenia*): tünet lehet a túlzott vagy tartós vérzés vagy véraláfutás.
- Magas vérnyomás.
- Vörösvértestek (az oxigént szállító sejtek) számának csökkenése: ennek tünetei közé tartoznak az extrém fáradtság és az energia hiánya.
- Extrém fáradtság.
- Gyors vagy lassú szívverés.
- A szövetekbe jutó oxigénmennyiség csökkenése: a tünetek közé tartozhatnak a bőrszín megváltozása, a zavartság, a gyors légzés.
- Légszomj, köhögés.
- Erős vérzés.
- Hányinger, székrekedés, hasmenés, hasi fájdalom, hányás.
- Izomfájdalom, ízületi fájdalom, csontfájdalom, a végtagokban fellépő fájdalom.
- Az energia vagy erő hiánya, izomgyengeség, mozgási nehézség, izomgörcs.
- Fejfájás.
- Veseproblémák, melyek miatt folyadék marad vissza a szervezetben és halmozódik fel a szövetekben (*ödéma*), mindez testsúlynövekedést és légzési nehézségeket okozhat.
- Emelkedett húgysav- és vércukorszint (*glükóz*) a vérvizsgálati eredményekben.
- Csökkent nátrium-, magnézium-, foszfát-, kálium- vagy kalciumszint, amely megjelenik a vérvizsgálati eredményekben.
- Csökkent étvágy, szájüregi sebek.
- Alvási nehézség, szorongás.
- Végtagduzzanat, vizenyő a tüdő körül (*mellkasi folyadékgyülem*).
- Bőrkütiés vagy bőrproblémák.
- Az ellenanyagok alacsony koncentrációja, amely fertőzésekhez vezethet.
- Emelkedett májenzim-értékek a vérvizsgálati eredményekben.
- Idegfájdalom.

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- Csökkent albuminszint, amely a vérvizsgálati eredményekben látható.
- Magas bilirubinszint a vérvizsgálati eredményekben.
- Szabálytalan szívverés (*szívritmuszavar*).
- A mozgás összerendezettségének zavara.

- Szájszárazság, kiszáradás, nyelési nehézség.
- Csökkent vizeletürítés (a fent leírt veseproblémák miatt).
- Légzomj (*légzési elégtelenség*).
- Légzési nehézség, ami miatt nem képes teljes mondatokban beszélni; köhögés a tüdőben lévő folyadék miatt.
- A koponyaúri nyomás növekedése.
- Vértörögök: a tünetek közé tartoznak a mellkasban vagy a hát felső részén fellépő fájdalom, légzési nehézség, vér felköhögése vagy görcsös fájdalom, az egyik láb duzzanata, melegségérzet és a bőr megsötétedése a fájdalmas terület körül.
- A véralvadási képesség megváltozása (*koagulopátia*): tünet lehet a túlzott vagy tartós vérzés vagy véraláfutás.
- Látóképesség megváltozása (*látáskárosodás*)
- Infúzióval összefüggő reakciók: a tünetek közé tartozik a szédülés vagy ájulás, kipirulás, kiütés, viszketés, láz, légzomj vagy hányás, hasi fájdalom és hasmenés.
- Túlérzékenység: a tünet lehet kiütés, csalánkiütés, viszketés, duzzanat és anafilaxis.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tecartus-t tárolni?

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak szólnak.

A tartály címkéjén és az infúziós zsákon feltüntetett lejáratási idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Tárolja lefagyasztva ≤ -150 °C-on folyékony nitrogén gőzfázisában, az alkalmazáshoz történő felolvasztásig.

Ne fagyassza le újra!

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tecartus?

A hatóanyag brexukabtagén autoleucel ($0,4 - 2 \times 10^8$ sejt diszperziós infúzió). Betegspecifikus, egyadagos infúziós zsákonként anti-CD19 CAR pozitív életképes T-sejt diszperziót tartalmaz 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt/ttkg céldózissal a köpenysejtes limfómás betegek esetében és 1×10^6 anti-CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt/ttkg céldózissal a B-sejtes akut limfoblasztos leukémiás betegek esetében körülbelül 68 ml térfogatban.

Egyéb összetevők (segédanyagok): Cryosstor CS10 (DMSO-t tartalmaz), nátrium-klorid, humán albumin. Lásd 2. pont („A Tecartus nátriumot, dimetil-szulfoxidot (DMSO) és gentamicint tartalmaz”).

Ez a gyógyszer genetikailag módosított humán véresejteket tartalmaz.

Milyen a Tecartus külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tecartus átlátszó–opálos, fehér–vörös infúziós diszperzió, ami fémkazettában, egyenként csomagolt infúziós zsákban kerül forgalomba. Egy infúziós zsák körülbelül 68 ml sejtdiszperziót tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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 GesmbH
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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113700

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték.

Ez azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felül fogja vizsgálni a gyógyszerrel kapcsolatos új információkat, és szükség szerint ez a tájékoztató is frissítve lesz.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

<----->

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Fontos, hogy a Tecartus beadása előtt olvassa el ennek az eljárásnak teljes leírását.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

A Tecartus-t az intézményen belül zárt, törésálló, szivárgásmentes tartályokban kell szállítani.

A gyógyszer humán vérésejteket tartalmaz. A Tecartus-t kezelő egészségügyi szakembernek megfelelő óvintézkedéseket kell tennie (kesztyűt és védőszemüveget kell viselnie) a fertőző betegségek lehetséges átvitelének elkerülése érdekében.

Azokat a munkafelületeket és anyagokat, amelyek esetleg érintkezésbe kerültek a Tecartus-szal, az emberi eredetű anyagok hulladékainak kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell dekontaminálni.

Az alkalmazás előkészítése

- Ellenőrizze, hogy a betegazonosító megegyezik-e a Tecartus fémkazettán lévő betegazonosítóval.
- A Tecartus infúziós zsákját nem szabad a kazettából eltávolítani, ha a betegspecifikus címkén lévő adat nem egyezik a kezelni szándékozott betegével.
- Miután a beteg azonosító számát megerősítette, távolítsa el az infúzió zsákját a fémkazettából.

- Ellenőrizze, hogy a kazetta címkéjén szereplő betegadatok megegyeznek-e a zsák címkéjén szereplőkkel.
- Felolvasztás előtt vizsgálja meg az infúziós zsákot, és ellenőrizze, hogy a tartály nem sérült-e. Ha a zsák sérült, kövesse az emberi eredetű anyagok hulladékaira vonatkozó helyi irányelveket (vagy azonnal lépjen kapcsolatba a Kite vállalattal).

Felolvasztás

- Helyezze az infúziós zsákot egy második zsákba.
- A Tecartus-t körülbelül 37 °C-on olvassa fel vízfürdőben vagy száraz olvasztással, amíg már nincs látható jég az infúziós zsákban. A sejtes anyagcsomók eloszlatása érdekében a zsák tartalmát finoman keverje fel. Ha látható sejtesomók maradnak, folytassa a zsák tartalmának finom keverését. A sejtes anyag kisebb csomóinak a finom kézi keveréstől el kell oszolniuk. A Tecartus-t nem szabad mosni, centrifugálni, és/vagy új közegben reszuszpendálni az infúzió előtt. A felolvasztásnak körülbelül 3–5 percet kell igénybe vennie.
- Felolvasztás után a Tecartus szobahőmérsékleten (20–25 °C-on) legfeljebb 3 óráig stabil. Ugyanakkor az infúziót a teljes felolvasztás utáni 30 percen belül el kell indítani.

NE alkalmazzon leukodepletáló szűrőt.

Alkalmazás

- Ezt a gyógyszert minősített kezelési központban a rosszindulatú hematológiai betegségek kezelésében jártas és a Tecartus-szal kezelt betegeknél a beadásra és a kezelésre kiképzett orvosnak kell beadnia.
- Gondoskodni kell arról, hogy az infúzió előtt és a gyógyulási időszak alatt betegenként legalább 1 tocilizumab adag és sürgősségi felszerelés álljon rendelkezésre. A kórház és a kapcsolódó központok számára biztosítani kell a hozzáférést egy további tocilizumab adaghoz minden egyes előző adagtól számított 8 órán belül. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt nem áll rendelkezésre, gondoskodni kell arról, hogy a tocilizumabot helyettesítő megfelelő alternatív kezelési mód rendelkezésre álljon a helyszínen a CRS kezelésére.
- A beteg személyazonosságát egyeztetni kell az infúziós zsákon található betegazonosítókkal.
- A Tecartus kizárólag autológ alkalmazásra szolgál.
- A Tecartus-t intravénás infúzió formájában, latexmentes intravénás szerelék alkalmazásával, leukocita-depletáló szűrő nélkül, 30 percen belül kell beadni gravitációs hatással vagy perisztaltikus pumpával.
- Finoman mozgassa a zsákot az infúzió alatt, hogy megakadályozza a sejtek összecsomósodását. Az infúziós zsák teljes tartalmát infundálni kell.
- Steril nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol nátrium/ml) injekciós oldatot kell használni a szerelék infúzió előtti feltöltéséhez, majd azután öblítéshez is. Miután a Tecartus teljes mennyiségét infundálták, az infúziós zsákot 10–30 ml 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal át kell öblíteni hátsó feltöltéssel, hogy a lehető legtöbb sejt legyen infundálva a betegbe.

Óvintézkedések a gyógyszer megsemmisítésekor

- A fel nem használt gyógyszert és minden anyagot (szilárd és folyékony hulladékot), ami a Tecartus-szal érintkezett, az emberi eredetű anyagok hulladékainak kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és ártalmatlanítani.

Véletlenszerű expozíció

- A Tecartus-szal való véletlen expozíció esetén az emberi eredetű anyagok kezelésével kapcsolatos helyi irányelveket kell követni, amelyek tartalmazhatják az érintett bőr lemosására, illetve a szennyezett ruhadarabok eltávolítására vonatkozó utasításokat is. Azokat a munkafelületeket és anyagokat, amelyek érintkezésbe kerültek a Tecartus-szal, megfelelő fertőtlenítőszerrel dekontaminálni kell.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a brexukabtagén autoleucelre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Tekintettel az immuneffektor sejtekkel összefüggő neurotoxicitási szindrómára (ICANS) vonatkozó klinikai vizsgálatokból, szakirodalomból és spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatokra, a PRAC úgy ítéli meg, hogy az ok-okozati összefüggés a brexukabtagén autoleucel és az ICANS között egy észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a brexukabtagén autoleucelt tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A brexukabtagén autoleucelre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a brexukabtagén autoleucelt tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.