

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Tecartus 0,4 – 2×10^8 frumu innrennslislyf, ördreifa

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Tecartus (brexucabtagen autoleucel) er lyf sem byggist á samgena erfðabreyttum frumum, sem inniheldur T-frumur sem eru veiruleiddar *ex vivo* með retróveirugenaferju sem tjáir blendingsmótefnaviðtaka gegn CD19 mótefnavaka (chimeric antigen receptor, CAR) sem felur í sér and-CD19 scFv-brot úr músum sem er tengt CD28 hjálparhneppi (co-stimulatory domain) og CD3-zeta táknhneppi (signalling domain).

2.2. Innihaldslýsing

Möttulfrumukrabbamein

Hver Tecartus innrennslispoki sem tilheyrir tilteknum sjúklingi inniheldur brexucabtagene autoleucel í lotuháðum styrkleika af samgena T-frumum sem hefur verið erfðabreytt til að tjá and-CD19 blendingsviðtaka-mótefnavaka (CAR-jákvæðar lífvænlegar T-frumur). Lyfinu er pakkað í einn innrennslispoka sem í heild inniheldur frumu innrennslislyf, ördreifu sem gefur markskammtinn 2×10^6 and-CD19 CAR-jákvæðar lífvænlegar T-frumur/kg af líkamsþyngd (á bilinu: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ frumur/kg), sem nemur að hámarki 2×10^8 and-CD19 CAR-jákvæðum lífvænlegum T-frumum dreifðum í Cryostor CS10 verndandi frystilausn (cryopreservative solution).

Hver innrennslispoki inniheldur u.þ.b. 68 ml af innrennslislyfi, ördreifu.

Brátt eitifrumuhvítblæði

Hver Tecartus innrennslispoki sem tilheyrir tilteknum sjúklingi inniheldur brexucabtagene autoleucel í lotuháðum styrkleika af samgena T-frumum sem hefur verið erfðabreytt til að tjá and-CD19 blendingsviðtaka-mótefnavaka CAR-jákvæðar lífvænlegar T-frumur). Lyfinu er pakkað í einn innrennslispoka sem í heild inniheldur frumu innrennslislyf, ördreifu sem gefur markskammtinn 1×10^6 and-CD19 CAR-jákvæðar lífvænlegar T-frumur/kg af líkamsþyngd, sem nemur að hámarki 1×10^8 and-CD19 CAR-jákvæðum lífvænlegum T-frumum dreifðum dreifðum í Cryostor CS10 verndandi frystilausn (cryopreservative solution).

Hver innrennslispoki inniheldur u.þ.b. 68 ml af innrennslislyfi, ördreifu

Hjáparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 300 mg af natríum.

Hver skammtur inniheldur 0,05 ml af dímetýlsúlfoxíði (DMSO) í hverjum ml af Tecartus.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, ördreifa.

Tær eða ógagnsæ, hvít/rauðleit ördreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Möttulfrumukrabbamein

Tecartus er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með möttulfrumukrabbamein (MCL) sem svarar ekki meðferð eða þegar bakslag hefur komið fram, eftir tvær eða fleiri altækar meðferðir, m.a. með Brutons týrósíkináasa (BTK) hemli.

Brátt eitilfrumuhvítblæði

Tecartus er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum 26 ára og eldri með endurkomið eða þrálátt brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði (ALL).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Tecartus þarf að gefa á fullgildri meðferðarstofnun af lækni með reynslu af meðferð illkynja blóðsjúkdóma og þjálfun í gjöf og meðhöndlun sjúklinga sem fá meðferð með Tecartus. Að minnsta kosti einn skammtur af tocilizumabi til notkunar við cýtókínlosunarheilkenni (cytokine release syndrome, CRS) og neyðarbúnaður þarf að vera til reiðu áður en innrennsli er hafið. Meðferðarstofnunin verður að hafa aðgang að viðbótarskammti af tocilizumabi innan 8 klst. eftir gjöf síðasta skammts. Í undantekningartilvikum þegar tocilizumab er ekki tiltækt vegna skorts sem skráður er á lista Lyfjastofnunar Evrópu um lyfjaskort, verða önnur úrræði en notkun tocilizumabs að vera tiltæk til meðferðar á cýtókínlosunarheilkenni fyrir innrennsli.

Skammtar

Tecartus er eingöngu ætlað til samgena notkunar (sjá kafla 4.4).

Möttulfrumukrabbamein

Meðferð samanstendur af stökum skammti til innrennslis sem inniheldur innrennslislyf, ördreiflu með CAR-jákvæðum lífvænlegum T-frumum í einu íláti. Markskammturinn er 2×10^6 CAR-jákvæðar lífvænlegar T-frumur á hvert kg líkamsþyngdar (á bilinu: $12 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ frumur/kg), með að hámarki 2×10^8 CAR-jákvæðar lífvænlegar T-frumur fyrir sjúklinga 100 kg og þyngrri.

Ráðlagt er að gefa Tecartus með innrennsli 3 til 14 dögum eftir að eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð hefur farið fram hjá sjúklingum með möttulfrumukrabbamein. Staðfesta þarf að meðferðin sé til áður en meðferð til eyðingar eitilfrumna er hafin.

Formeðferð (eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð) hjá sjúklingum með möttulfrumukrabbamein

- Gefa verður krabbameinslyfjameðferð til eyðingar á eitilfrumum sem inniheldur sýklófosfamíð 500 mg/m^2 og flúdarabín 30 mg/m^2 fyrir innrennsli með Tecartus. Ráðlagðir dagar eru 5, 4 og 3 dögum áður en innrennsli er gefið með Tecartus.

Brátt eitilfrumuhvítblæði

Meðferð samanstendur af stökum skammti til innrennslis sem inniheldur innrennslislyf, ördreiflu með CAR-jákvæðum lífvænlegum T-frumum í einu íláti. Markskammturinn er 1×10^6 CAR-jákvæðar lífvænlegar T-frumur á hvert kg líkamsþyngdar með að hámarki 1×10^8 CAR-jákvæðar lífvænlegar T-frumur fyrir sjúklinga 100 kg og þyngrri.

Ráðlagt er að gefa ÖLLUM sjúklingum Tecartus með innrennsli 2 til 14 dögum eftir að eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð hefur farið fram hjá sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði. Staðfesta þarf að meðferðin sé tiltæk áður en meðferð til eyðingar eitilfrumna er hafin.

Formeðferð (eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð) hjá ÖLLUM sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði

Gefa verður krabbameinslyfjameðferð til eyðingar á eitilfrumum með sýklófosfamíð 900 mg/m² á 60 mínútum fyrir innrennsli með Tecartus. Þetta er ráðlagt 2 dögum fyrir innrennsli með Tecartus. Flúdarabín 25 mg/m² verður að gefa á 30 mínútum fyrir innrennsli með Tecartus. Ráðlagðir dagar eru 4, 3 og 2 dögum fyrir innrennsli með Tecartus.

Möttulfrumukrabbamein og brátt eitilfrumuhvítblæði

Lyfjaforgjöf

- Til að lágmarka hugsanleg bráð innrennslisviðbrögð er mælt með því að sjúklingar fái lyfjaforgjöf með parasetamóli 500 til 1.000 mg til inntöku og dífenhýdramíni 12,5 til 25 mg í bláæð eða til inntöku (eða jafngildi þess) u.þ.b. 1 klst. áður en innrennslið er gefið.
- Ekki er mælt með fyrirbyggjandi notkun altækra barkstera (sjá kafla 4.5).

Eftirlit að loknu innrennsli

- Hjá sumum hópum sjúklinga í áhættu getur þurft að fresta Tecartus innrennsli (sjá kafla 4.4-Ástæður til að fresta meðferð).

Eftirlit að loknu innrennsli

- Hafa verður eftirlit daglega með sjúklingum fyrstu 10 dagana eftir innrennslið með tilliti til teikna og einkenna um hugsanlegt cýtókinlosunarheilkenni, aukaverkana í taugakerfi og annarra eiturverkana. Læknar skulu íhuga innlögn á sjúkrahús fyrstu 10 dagana eftir innrennslið eða við fyrstu teikn/einkenni um cýtókinlosunarheilkenni og/eða aukaverkanir í taugakerfi.
- Að loknum fyrstu 10 dögum eftir innrennslið mun lækningin ákveða hvernig haga eigi eftirliti með sjúklingi.
- Gefa verður sjúklingum fyrirsmæli um að halda sig nærri (innan við 2 klst. fjarlægð) fullgildri heilbrigðisstofnun í a.m.k. 4 vikur eftir að innrennslið er gefið.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum ≥ 65 ára.

Sjúklingar sem eru sermisjónvæðir fyrir lifrabólguveiru B (HBV), lifrabólguveiru C (HCV) eða alnæmisveiru (HIV)

Engin reynsla er af framleiðslu Tecartus fyrir sjúklinga með jákvæð próf fyrir HIV, virka HBV eða virka HCV sýkingu. Því hefur ekki enn verið sýnt fram á ávinning/áhættu hjá þessum sjúklingahópi.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Tecartus hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Tecartus er einungis til notkunar í bláæð.

Tecartus má ekki geisla. EKKI MÁ nota hvítfrumueyðandi síu.

Fyrir gjöf verður að sannreyna að auðkenni sjúklingsins sé það sama og *einkvæmt auðkenni fyrir sjúkling á innrennslispokanum og málmhylkinu utan um Tecartus*.

Lyfjagjöf

- Ekki má nota hvítfrumueyðandi síu
- Tocilizumab og neyðarbúnaður verður að vera til reiðu áður en innrennsli er hafið og meðan á eftirlitstímabilinu stendur. Í undantekningartilvikum þegar tocilizumab er ekki tiltækt vegna skorts sem skráður er á lista Lyfjastofnunar Evrópu um lyfjaskort, verða önnur úrræði en notkun tocilizumabs að vera tiltæk til meðferðar á cýtókínlosunarheilkenni fyrir innrennsli.
- Eingöngu til samgena notkunar, sannreyna á aftur að auðkenni sjúklings samræmist auðkenni sjúklings á Tecartus pokanum.
- Þegar slangan hefur verið undirbúin (primed) á að gefa allt innihald Tecartus pokans með innrennsli innan 30 mínútna, annaðhvort með sjálfrennsli (gravity) eða skammtadælu (peristaltic pump)

Sjá ítarlegar leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning, lyfjagjöf, útsetningu fyrir slysi og förgun Tecartus.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Íhuga skal frábendingar fyrir eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Viðeigandi kröfur um rekjanleika hátæknimeðferðarlyfja sem eru að stofni til úr frumum verða að vera í gildi. Til þess að tryggja rekjanleika verður að geyma heiti lyfsins, lotunúmer og nafn meðhöndlaða sjúklingsins vera geymt í 30 ár.

Samgena notkun

Tecartus er eingöngu ætlað til samgena notkunar og má ekki undir nokkrum kringumstæðum gefa öðrum sjúklingum. Fyrir innrennsli verður auðkenni sjúklings að samsvara auðkenni sjúklings á innrennslispoka og málmhylki Tecartus. Ekki má gefa Tecartus ef upplýsingar um sjúklinginn á miðanum á hylkinu samsvara ekki auðkenni sjúklings.

Almennt

Íhuga skal varnaðarorð og varúðarreglur fyrir eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð.

Eftirlit eftir innrennsli

Hafa verður eftirlit daglega með sjúklingum fyrstu 10 dagana eftir innrennslið með tilliti til teikna og einkenna um hugsanlegt cýtókínlosunarheilkenni, aukaverkana í taugakerfi og annarra eiturverkana. Læknar skulu íhuga innlögn á sjúkrahús fyrstu 10 dagana eftir innrennslið eða við fyrstu teikn/einkenni um cýtókínlosunarheilkenni og/eða aukaverkanir í taugakerfi. Að loknum fyrstu 10 dögum eftir innrennsli mun læknirinn ákveða hvernig haga eigi eftirliti með sjúklingi.

Ráðleggja skal sjúklingum um að halda sig nærri fullgildri heilbrigðisstofnun í a.m.k. 4 vikur eftir að innrennslið er gefið og leita tafarlaust læknishjálpar ef einkenni heilkennis boðfnalosunar eða aukaverkana í taugakerfi koma fram. Íhuga verður eftirlit með lífsmörkum og líffærarstarfsemi eftir því hversu alvarleg aukaverkunin er.

Ástæður til að fresta meðferð

Vegna áhættunnar í tengslum við meðferð með Tecartus verður að bíða með innrennslið ef sjúklingur hefur einhvern af eftirtöldum sjúkdómum:

- Ómeðhöndlaðar alvarlegar aukaverkanir (einkum aukaverkanir á lungu, hjarta eða lágþrýsting), þ.m.t. af völdum fyrri krabbameinslyfjameðferða.
- Virka ómeðhöndlaða sýkingu eða bólgusjúkdóm.
- Virka hýsilsótt (graft-versus-host disease, GvHD).

Í sumum tilvikum þarf að bíða með meðferðina eftir gjöf eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferðar. Ef beðið hefur verið með innrennslið í meira en 2 vikur eftir að sjúklingurinn fékk eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð á að hefja eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð að nýju (sjá kafla 4.2).

Sermispróf

Framkvæma verður skimun fyrir HBV, HCV og HIV áður en frumum er safnað fyrir framleiðslu Tecartus (sjá kafla 4.2).

Gjöf á blóði, líffærum, vefjum og frumum

Sjúklingar sem fá meðferð með Tecartus mega ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu.

Virkt eítílfrumukrabbamein í miðtaugakerfi

Engin reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með virkt eítílfrumukrabbamein í miðtaugakerfi sem skilgreint er sem meinvörp í heila staðfest með myndgreiningu. Hjá sjúklingarum með brátt eítílfrumuhvítblæði án einkenna með hámarks CNS-2 sjúkdóm (skilgreint sem hvítar blóðfrumur $<5/\mu\text{l}$ í mænuvökva með örvuðum eítílfrumum) án klínískra vísbendinga um taugafræðilegar breytingar fengu meðferð með Tecartus, þó eru upplýsingar takmarkaðar hjá þessum hóp. Því hefur ekki enn verið sýnt fram á ávinning/áhættu af Tecartus hjá þessum sjúklingahópum.

Samhliða sjúkdómur

Sjúklingar með virka sjúkdóma í miðtaugakerfi eða ófullnægjandi nýrna-, lifrar-, lungna- eða hjartastarfsemi voru útilokaðir frá rannsóknunum. Þessir sjúklingar eru líklegri til að vera viðkvæmari fyrir afleiðingum þeirra aukaverkana sem lýst er hér fyrir neðan og þurfa sérstakt eftirlit.

Cýtókinlosunarheilkenni

Nánast allir sjúklingar fengu eitthvert stig cýtókinlosunarheilkennis. Alvarlegt cýtókinlosunarheilkenni, sem getur verið banvænt, kom fram við notkun Tecartus og miðgildi tímans fram að fyrstu einkennum var 3 dagar (á bilinu: 1 til 13 dagar). Fylgjast verður náið með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna þessara aukaverkana sem geta m.a. verið hár hiti, lágþrýstingur, súrefnisskortur, kuldahrollur, hraðtaktur og höfuðverkur (sjá kafla 4.8). Meðferð cýtókinlosunarheilkennis á að vera samkvæmt mati læknisins, byggt á klínísku ástandi sjúklingsins og meðferðaralgrími fyrir cýtókinlosunarheilkenni sem sýnt er í töflu 1.

Við sjúkdómsgreiningu cýtókinlosunarheilkennis er nauðsynlegt að útiloka aðrar hugsanlegar ástæður almennrar bólgusvörunar, þar með talið sýkingu.

Meðferð við cýtókinlosunarheilkenni af völdum Tecartus

Að minnsta kosti einn skammtur af tocilizumabi, interleukín-6 (IL-6) viðtakahemli, fyrir hvern sjúkling verður að vera tiltækur áður en innrennsli með Tecartus hefst. Fullgilda meðferðarstofnunin verður að hafa aðgang að viðbótarskammti af tocilizumabi innan 8 klst. eftir gjöf síðasta skammts. Í undantekningartilvikum þegar tocilizumab er ekki tiltækt vegna skorts sem skráður er á lista

Lyfjastofnunar Evrópu um lyfjaskort, verður meðferðarstofnunin að hafa aðgang að öðrum viðeigandi úrræðum í stað tocilizumabs við meðferð á cytókínlosunarheilkenni.

Reiknirit hafa verið þróuð fyrir meðferðina til þess að bæta fyrir tiltekin einkenni cytókínlosunarheilkennis sem sjúklingar hafa fundið fyrir við notkun Tecartus. Þetta á m.a. við um notkun tocilizumabs eða tocilizumabs og barkstera eins og kemur fram í töflu 1. Fylgjast verður með sjúklingum sem fá cytókínlosunarheilkenni af stigi 2 eða hærra (t.d. lágþrýsting, engu svörun við vökvagjöf eða súrefnisskort sem krefst súrefnisgjafar) með samfelldri hjartafjarmælingu (telemetry) og mælingu á súrefnismettun. Íhuga skal hjartaómun hjá sjúklingum með alvarlegt cytókínlosunarheilkenni til að meta hjartastarfsemi. Íhuga skal stuðningsmeðferð á gjörgæslu ef um er að ræða alvarlegt eða lífshættulegt cytókínlosunarheilkenni.

Þekkt er að cytókínlosunarheilkennir tengist vanstarfsemi í ýmsum líffærum (t.d. lifur, nýrum, hjarta og lungum). Auk þess geta undirliggjandi kvillar í líffærum versnað við cytókínlosunarheilkenni. Meðhöndla verður sjúklinga með læknisfræðilega marktæka truflun á hjartastarfsemi með hefðbundinni bráðameðferð og íhuga verður meðferðir eins og hjartaómskoðun. Í sumum tilvikum getur eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti (macrophage activation syndrome, MAS) og virkjunarheilkenni átfrumna (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) komið fram hjá sjúklingum með cytókínlosunarheilkenni.

Íhuga verður möguleika á eitil- og trafrumnageri með rauðkornaáti/virkjunarheilkenni átfrumna (HLH/MAS, haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome) hjá sjúklingum með cytókínlosunarheilkenni sem er alvarlegt eða svarar ekki meðferð.

Tecartus heldur áfram að fjölga sér og verður viðvarandi eftir gjöf á tocilizumabi og barksterum. Ekki er mælt með notkun TNF-blokka (tumour necrosis factor antagonists) til meðferðar á cytókínlosunarheilkenni af völdum Tecartus.

Tafla 1 Flokkun á stigum cytókínlosunarheilkennis og leiðbeiningar um meðhöndlun

Cytókínlosunarheilkenni Stig (a)	Tocilizumab	Barksterar
Stig 1 Einkenni kalla aðeins á einkennamiðaða meðferð (t.d. hiti, ógleði, þreyta, höfuðverkur, vöðvaverkir, vanlíðan).	Ef enginn bati kemur fram innan 24 klst. skal gefa tocilizumab 8 mg/kg í bláæð í 1 klst. (ekki gefa meira en 800 mg).	n/a
Stig 2 Einkenni kalla á og svara í meðallagi miklu inngrip. Súrefnisþörf innan við 40% FiO2 eða lágþrýstingur sem svarar vökvagjöf eða litlum skammti af einu æðþrengilyfi, eða eiturverkun á líffæri af stigi 2 (b).	Gefa skal tocilizumab (c) 8 mg/kg í bláæð í 1 klst. (ekki gefa meira en 800 mg). Endurtaka gjöf tocilizumabs á 8 klst. fresti eftir þörfum ef engin svörun er við vökva í bláæð eða aukinni súrefnisuppbót. Takmarka við að hámarki 3 skammta á 24 klst. tímabili. Að hámarki 4 skammtar alls ef enginn klíniskur bati kemur fram hvað varðar teikn og einkenni cytókínlosunarheilkennis, eða ef engin svörun er við öðrum eða síðari skömmtum af tocilizumabi skal íhuga aðra meðferðarkosti við cytókínlosunarheilkenni. Ef ástandið batnar skal hætta meðferð með tocilizumabi.	Meðhöndla eins og stig 3 ef enginn bati kemur fram innan 24 klst. eftir að notkun tocilizumabs er hafin. Ef ástandið batnar skal minnka notkun barkstera smám saman og meðhöndla eins og stig 1.

Cýtókínlosunarheilkenni Stig (a)	Tocilizumab	Barksterar
Stig 3 Einkenni kalla á og svara verulega miklu inngrípi. Súrefnisþörf meiri en eða jöfn 40% FiO ₂ eða lágbrýstingur sem kallar á stóran skammt eða nokkur mismunandi æðþrengilyf, eða eiturverkun á líffæri af stigi 3 eða transamínasakvilli af stigi 4.	Eins og stig 2	Gefa skal metýlprednisólón 1 mg/kg í bláæð tvisvar á dag eða samsvarandi skammt af dexametasóni (t.d. 10 mg í bláæð á 6 klst. fresti) þar til aukaverkunin nær stigi 1 og minnka síðan barksterana smám saman. Ef ástandið batnar skal meðhöndla eins og stig 2. Ef ástandið batnar ekki skal meðhöndla eins og stig 4.
Stig 4 Lífshættuleg einkenni. Þörf á öndunarvél eða samfelldri bláæðar-bláæðar blóðskilun eða eiturverkun á líffæri af stigi 4 (önnur en transamínasakvilli).	Eins og stig 2	Gefa skal metýlprednisólón 1000 mg í bláæð á dag í 3 daga. Ef ástandið batnar skal minnka notkun barkstera smám saman og meðhöndla eins og stig 3. Ef ástandið batnar ekki skal íhuga að nota önnur ónæmisbælandi lyf.

n/a = ekki fyrir hendi/á ekki við

(a) Lee et al 2014.

(b) Sjá töflu 2 hvað varðar meðhöndlun aukaverkana í taugakerfi

(c) Sjá upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tocilizumab.

Aukaverkanir í taugakerfi

Alvarlegar aukaverkanir í taugakerfi einnig þekktar sem heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) komu fram hjá sjúklingum sem fengu Tecartus og geta verið lífshættulegar eða banvænar. Miðgildi tímans fram að fyrstu einkennum var 7 dagar (á bilinu: 1 til 262 dagar) eftir Tecartus innrennsli (sjá kafla 4.8).

Fylgjast verður með sjúklingum sem fá eiturverkanir á taugakerfi/ICANS af stigi 2 eða hærra með samfelldri hjartafjarmælingu (telemetry) og mælingu á súrefnismettun. Veita skal stuðningsmeðferð á gjörgæslu ef um er að ræða alvarlegar eða lífshættulegar eiturverkanir á taugakerfi/ICANS. Íhuga skal gjöf flogalyfja sem valda ekki slævingu, samkvæmt klínískri ábendingu ef um er að ræða aukaverkanir af stigi 2 eða hærra. Reiknirit hafa verið þróuð fyrir meðferðina til þess að bæta fyrir tiltekin einkenni aukaverkana í taugakerfi sem sjúklingar hafa fundið fyrir við notkun Tecartus. Þetta á m.a. við um notkun tocilizumabs (ef um er að ræða cýtókínlosunarheilkenni samtímis) og/eða barkstera við í meðallagi alvarlegum, alvarlegum eða lífshættulegum aukaverkunum í taugakerfi eins og kemur fram í töflu 2.

Tafla 2 Flokkun á stigum aukaverkana á taugakerfi/ICANS og leiðbeiningar um meðhöndlun

Mat á flokkun stiga	Samtímis cýtókínlosunarheilkenni	Ekki samtímis cýtókínlosunarheilkenni
Stig 2	Gefa skal tocilizumab samkvæmt töflu 1 til að meðhöndla cýtókínlosunarheilkenni af stigi 2. Ef enginn bati kemur fram innan 24 klst. eftir að notkun tocilizumabs er hafin skal gefa dexametasón 10 mg í bláæð á 6 klst. fresti þar til aukaverkunin nær stigi 1 eða lægra og minnka síðan barksterana smám saman. Ef ástandið batnar skal hætta meðferð með tocilizumabi. Ef ástandið batnar ekki skal meðhöndla eins og stig 3.	Gefa skal dexametasón 10 mg í bláæð á 6 klst. fresti þar til aukaverkunin nær stigi 1 eða lægra. Ef ástandið batnar skal minnka notkun barkstera smám saman.
	Íhuga skal gjöf flogalyfja sem valda ekki slævingu (t.d. levetiracetam) til að fyrirbyggja flog.	

Mat á flokkun stiga	Samtímis cýtókinlosunarheilkenni	Ekki samtímis cýtókinlosunarheilkenni
Stig 3	Gefa skal tocilizumab samkvæmt töflu 1 til að meðhöndla cýtókinlosunarheilkenni af stigi 2. Að auki skal gefa dexametasón 10 mg í bláæð með fyrsta skammtinum af tocilizumabi og endurtaka skammtinn á 6 klst. fresti. Halda skal áfram notkun dexametasóns þar til aukaverkunin nær stigi 1 eða lægra og minnka síðan barksterana smám saman. Ef ástandið batnar skal hætta meðferð með tocilizumabi og meðhöndla eins og stig 2. Ef ástandið batnar ekki skal meðhöndla eins og stig 4.	Gefa skal dexametasón 10 mg í bláæð á 6 klst. fresti. Halda skal áfram notkun dexametasóns þar til aukaverkunin nær stigi 1 eða lægra og minnka síðan barksterana smám saman. Ef ástandið batnar ekki skal meðhöndla eins og stig 4.
	Íhuga skal gjöf flogalyfja sem valda ekki slævingu (t.d. levetiracetam) til að fyrirbyggja flog.	
Stig 4	Gefa skal tocilizumab samkvæmt töflu 1 til að meðhöndla cýtókinlosunarheilkenni af stigi 2. Gefa skal 1000 mg af metýlprednisólóni í bláæð á dag með fyrsta skammtinum af tocilizumabi og halda svo áfram að gefa 1000 mg af metýlprednisólóni í bláæð á dag í 2 daga í viðbót. Ef ástandið batnar skal meðhöndla eins og stig 3. Ef ástandið batnar ekki skal íhuga að nota önnur ónæmisbælandi lyf.	Gefa skal metýlprednisólón 1000 mg í bláæð á dag í 3 daga. Ef ástandið batnar skal meðhöndla eins og stig 3. Ef ástandið batnar ekki skal íhuga að nota önnur ónæmisbælandi lyf.
	Íhuga skal gjöf flogalyfja sem valda ekki slævingu (t.d. levetiracetam) til að fyrirbyggja flog.	

Sýkingar og daufkyrningafæð ásamt hita

Alvarlegar sýkingar sem geta verið lífshættulegar hafa mjög oft komið fram við notkun Tecartus (sjá kafla 4.8).

Hafa verður eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um sýkingu fyrir innrennsli, meðan á því stendur og eftir að því lýkur og meðhöndla skal slíkt á viðeigandi hátt. Gefa verður fyrirbyggjandi sýkingalyf í samræmi við gildandi klínískar leiðbeiningar.

Daufkyrningafæð ásamt hita hefur komið fram hjá sjúklingum eftir innrennsli með Tecartus (sjá kafla 4.8) og getur komið fram samhliða cýtókinlosunarheilkenni. Ef vart verður við daufkyrningafæð ásamt hita skal meta hvort um sýkingu sé að ræða og meðhöndla hana með breiðvirkum sýklalyfjum, vökva og annarri stuðningsmeðferð samkvæmt lækisfræðilegri ábendingu.

Tilkynnt hefur verið um lífshættulegar og banvænar tækifærissýkingar, þ.m.t. dreifðar sveppasýkingar og endurvirkjun veira (t.d. HHV-6 og ágenga fjölhreiddra innlyksuheilabólgu) hjá ónæmisbældum sjúklingum. Íhuga skal möguleikann á slíkum sýkingum hjá sjúklingum með aukaverkanir í taugakerfi og gera verður viðeigandi greiningarmat.

Endurvirkjun veira

Endurvirkjun veira, t.d. endurvirkjun lifrabólguveiru B (HBV), getur komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með lyfjum sem beinast gegn B-frumum og getur leitt til svæsinnar lifrabólgu, lifrabilunar og dauða.

Langvarandi frumufæð

Hugsanlega verður vart við frumufæð hjá sjúklingum í nokkrar vikur eftir eítillfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð og innrennsli með Tecartus og slíkt verður að meðhöndla samkvæmt stöðluðum leiðbeiningum. Langvarandi frumufæð af stigi 3 eða hærra kom mjög oft fram eftir

innrennsli með Tecartus og m.a. var um að ræða blóðflagnafæð, daufkyrningafæð og blóðleysi (sjá kafla 4.8). Hafa verður eftirlit með blóðfrumufjölda eftir innrennsli með Tecartus.

Gammaglóbúlínlækkun

B-frumnafæð sem veldur gammaglóbúlínskorti getur komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með Tecartus. Gammaglóbúlínlækkun kom mjög oft fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Tecartus (sjá kafla 4.8). Gammaglóbúlínlækkun eykur tilhneigingu sjúklinga til sýkinga. Hafa verður eftirlit með gildum ónæmisglóbúlíns eftir meðferð með Tecartus og gera verður varúðarráðstafanir hvað varðar sýkingar, gefa fyrirbyggjandi sýklalyf og uppþótarmeðferð með ónæmisglóbúlíni við endurteknar sýkingar í samræmi við staðlaðar leiðbeiningar.

Ofnæmisviðbrögð

Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi, geta komið fram af völdum DMSO eða gentamícínleifa í Tecartus.

Síðkomnir illkynja sjúkdómar

Sjúklingar sem fá meðferð með Tecartus geta fengið síðkomna illkynja sjúkdóma. Hafa verður eftirlit með sjúklingum með tilliti til hugsanlegra síðkominna illkynja sjúkdóma til æviloka. Ef síðkominn illkynja sjúkdómur kemur fram, skal hafa samband við fyrirtækið til að fá leiðbeiningar um söfnun á sýnum úr sjúklingnum til prófunar.

Æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome, TLS)

Æxlislýsuheilkenni, sem getur verið alvarlegt, hefur komið fram öðru hverju. Til að lágmarka hættuna á æxlislýsuheilkenni skal gefa sjúklingum með hækkun á þvagsýru eða mikla æxlisbyrði allópúrínól eða aðra fyrirbyggjandi meðferð áður en Tecartus innrennslið er hafið. Fylgjast verður með einkennum æxlislýsuheilkennis og meðhöndla skal slík tilvik í samræmi við staðlaðar leiðbeiningar.

Fyrri stofnfrumuígræðsla (GvHD)

Ekki er ráðlagt að sjúklingar sem hafa gengist undir ósamgena stofnfrumuígræðslu og eru með virka bráða eða langvinna hýsilsótt (GvHD) fái meðferð vegna hugsanlegrar hættu á að Tecartus geti gert hýsilsótt verri.

Fyrri meðferð með anti-CD19 lyfi

Ekki er mælt með notkun Tecartus ef sjúklingur hefur fengið bakslag með CD19-neikvæðum sjúkdómi eftir fyrri meðferð með anti-CD19 lyfi.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur 300 mg af natríum í hverju innrennsli, sem jafngildir 15% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Langtímaeftirfylgni

Gert er ráð fyrir að sjúklingar séu skráðir og skráningu sé fylgt eftir til að öðlast betri skilning á langtíma öryggi og verkun Tecartus.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Fyrirbyggjandi notkun altækra barkstera getur truflað virkni Tecartus. Þess vegna er ekki mælt með fyrirbyggjandi notkun altækra barkstera fyrir innrennsli (sjá kafla 4.2).

Gjöf barkstera samkvæmt leiðbeiningum um stjórnun eiturverkana hefur ekki áhrif á frumufjölgun (expansion) og stöðugleika CAR T-frumna.

Lifandi bóluefni

Öryggi ónæmisáðgerða með lifandi bóluefnum meðan á notkun Tecartus stendur eða að henni lokinni hefur ekki verið rannsakað. Til öryggis er ekki er mælt með bólusetningu með bóluefnum sem innihalda lifandi veirur í a.m.k. 6 vikur áður en eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð er hafin, meðan á meðferð stendur með Tecartus og þar til ónæmiskerfið hefur náð fullum bata eftir meðferð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Athuga þarf hvort konur á barneignaraldri séu þungaðar áður en meðferð er hafin með Tecartus.

Sjá lyfjaupplýsingar um ávísun eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferðar fyrir þörf á öruggri getnaðarvörn hjá sjúklingum sem fá eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð.

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um útsetningu til þess að hægt sé að ráðleggja um hversu lengi eigi að nota getnaðarvarnir frá meðferð með Tecartus.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Tecartus á meðgöngu. Engar dýrarannsóknir á eiturverkunum á æxlun og þroska hafa verið gerðar með Tecartus til þess að meta hvort það geti valdið fósturskaða þegar það er gefið á meðgöngu (sjá kafla 5.3).

Ekki er þekkt hvort Tecartus getur borist yfir í fóstur. Ef breyttar frumur berast gegnum fylgju gætu þær valdið eiturverkunum á fóstur, þ.m.t. B-eítílfrumnafæð, miðað við verkunarhátt lyfsins. Því er Tecartus ekki ráðlagt fyrir þungaðar konur eða konur á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvörn. Upplýsa verður þungaðar konur um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið. Ræða verður þungun sem verður eftir meðferð með Tecartus við lækinn sem sér um meðferðina.

Íhuga verður mat á gildum ónæmisglóbúlíns og B-frumna hjá nýburum mæðra sem fá meðferð með Tecartus.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort Tecartus skilst út í brjóstamjólki eða berst til barns sem er á brjósti. Upplýsa verður konur með börn á brjósti um hugsanlega áhættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Tecartus á frjósemi. Áhrif á frjósemi karl- og kvendýra hafa ekki verið metin í dýrarannsóknum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tecartus hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Vegna hættu á aukaverkunum í taugakerfi, þ.m.t. breytingum á andlegu ástandi og krömpum, eiga sjúklingar að forðast að aka eða stjórna þungum og hugsanlega hættulegum vélum allt að 8 vikum eftir innrennslið eða þar til aukaverkanir í taugakerfi ganga til baka.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Möttulfrumukrabbamein

Öryggisupplýsingarnar sem fram koma í þessum kafla endurspeglar útsetningu fyrir Tecartus í ZUMA-2, 2. stigs rannsókn þar sem 82 sjúklingar með endurkomið/þrálátt möttulfrumukrabbamein fengu stakan skammt af CAR-jákvæðum lífvænlegum T-frumum (2×10^6 eða $0,5 \times 10^6$ and-CD19 CAR T-frumur/kg) samkvæmt ráðlögðum skammti sem var miðaður við þyngd.

Marktækustu og algengustu aukaverkanirnar voru CRS (91%), sýkingar (55%) og heilakvilli (51%).

Alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 56% sjúklinga. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru m.a. heilakvilli (26%), sýkingar (28%) og cýtókinlosunarheilkenni (15%).

Tilkynnt var um aukaverkanir af stigi 3 eða hærra hjá 67% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar af stigi 3 eða hærra sem voru ekki blóðmeinafræðilegar voru m.a. sýkingar (34%) og heilakvilli (24%). Algengustu aukaverkanirnar af stigi 3 eða hærra sem voru blóðmeinafræðilegar voru m.a. daufkyrningafæð (99%), hvítfrumnafæð (98%), eitilfrumnafæð (96%), blóðflagnafæð (65%) og blóðleysi (56%).

Brátt eitilfrumuhvítblæði

Upplýsingar sem lýst var í þessum kafla endurspeglar útsetningu fyrir Tecartus í ZUMA-3 sem er 1./2. stigs rannsókn með 100 sjúklingum með endurkomið/þrálátt brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem fengu stakan skammt af CAR-jákvæðum lífvænlegum T-frumum ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 , eða 2×10^6 and-CD19 CAR T-frumur/kg) samkvæmt ráðlögðum skammti sem fer eftir þyngd.

Verulegustu og algengustu aukaverkanirnar sem komu fram voru cýtókinlosunarheilkenni (91%), heilakvilli (57%) og sýkingar (41%).

Alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 70% sjúklinga. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru m.a. cýtókinlosunarheilkenni (25%), sýkingar (22%) og heilakvilli (21%).

Greint var frá 3. stigs aukaverkunum eða alvarlegri hjá 76% sjúklinga. Algengustu 3. stigs eða alvarlegri aukaverkanir sem voru ekki á blóðmynd voru m.a. sýkingar (27%), CRS (25%) og heilakvilli (22%).

Tafla með lista yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem lýst er í þessum kafla greindust hjá alls 182 sjúklingum sem fengu Tecartus í tveimur fjölsetra klínískum lykilrannsóknum ZUMA-2 (n=82) og ZUMA-3 (n=100). Þessar aukaverkanir eru skráðar með flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3 Aukaverkanir sem komu fram með Tecartus

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Sýkingar af völdum ótilgreindra sýkla Bakteríusýkingar Sveppasýkingar Veirusýkingar

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar		
	Mjög algengar	Hvítfrumnafæð ^a Daufkyrningafæð ^a Eitilfrumnafæð ^a Blóðflagnafæð ^a Blóðleysi ^a Daufkyrningafæð ásamt hita
	Algengar	Storkukvilli
Ónæmiskerfi		
	Mjög algengar	Cýtókinlosunarheilkenni ^b Gammaglóbúlínlækkun
	Algengar	Ofnæmi Virkjunarheilkenni átfrumna (haemophagocytic lymphohistiocytosis)
Efnaskipti og næring		
	Mjög algengar	Blóðfosfatlækkun ^a Minnkuð matarlyst Blóðmagnesiumlækkun Blóðsykurshækkun ^a
	Algengar	Blóðalbúminlækkun ^a Vessaþurrð
Geðræn vandamál		
	Mjög algengar	Óráð Kvíði Svefnleysi
Taugakerfi		
	Mjög algengar	Heilakvilli Skjálfti Höfuðverkur Heilkenni eiturvekana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS ^{b, c}) Málstol Sundl Taugakvilli
	Algengar	Flog Ósamhæfðar hreyfingar Aukinn innankúpuþrýstingur
Hjarta		
	Mjög algengar	Hraðtaktur Hægsláttur
	Algengar	Hjartsláttartruflanir utan slegils
Æðar		
	Mjög algengar	Lágþrýstingur Háþrýstingur Blæðing
	Algengar	Segamyndun
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
	Mjög algengar	Hósti Mæði Fleiðruvökvi Súrefnisskortur
	Algengar	Öndunarbílun Lungnabjúgur
Meltungarfæri		
	Mjög algengar	Ógleði Niðurgangur Hægðatregða Kviðverkir Uppköst

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
		Verkur í munn
	Algengar	Munnþurrkur Kyngingartregða
Húð og undirhúð		
	Mjög algengar	Útbrot Húðvandamál
Stoðkerfi og bandvefur		
	Mjög algengar	Stoðkerfisverkir Hreyfiröskun
Nýru og þvaggfæri		
	Mjög algengar	Vanstarfsemi nýrna
	Algengar	Minnkaður þvagútskilnaður
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
	Mjög algengar	Bjúgur Þreyta Sóthiti Verkur Kuldahrollur
	Algengar	Innrennslistengd viðbrögð
Augu		
	Algengar	Sjónskerðing
Rannsóknaniðurstöður		
	Mjög algengar	Hækkun alanín amínótransferasa ^a Hækkun þvagsýru í blóði ^a Hækkun aspartat amínótransferasa ^a Blóðkalsíumlækkun ^a Blóðnatríumlækkun ^a Aukning tengds bilirúbíns ^a Blóðkalíumlækkun ^a
	Algengar	Aukið bilirúbín ^a
Eingöngu tilfelli frumfæðar sem (i) höfðu nýjar eða versnandi klínískar afleiðingar í för með sér eða (ii) kröfðust meðferðar eða (iii) kröfðust breytinga á núverandi meðferð eru að finna í töflu 3.		
^a Tíðni byggð á rannsóknastofubreytu af stigi 3 eða hærra.		
^b Sjá kaflann Lýsing á völdum aukaverkunum.		
^c Tíðni ICANS var metin út frá tilkynntum tilvikum eftir markaðssetningu.		
Lokadagsetning fyrir upplýsingar úr ZUMA-2: 24. júlí 2021; úr ZUMA-3: 23. júlí 2021		

Lýsing á völdum aukaverkunum úr ZUMA-2 og ZUMA-3 (n=182)

Cýtókinlosunarheilkenni

Cýtókinlosunarheilkenni kom fram hjá 91% sjúklinga. Tuttugu prósent (20%) sjúklinga fengu cýtókinlosunarheilkenni af stigi 3 eða hærra (alvarlegt eða lífshættulegt). Miðgildi tíma þar til heilkennið kom fram var 3 dagar (á bilinu: 1 til 13 dagar) og miðgildi tímans sem það stóð yfir var 9 dagar (á bilinu: 1 til 63 dagar). Níutíu og sjö prósent (97%) sjúklinga náðu bata eftir cýtókinlosunarheilkenni.

Algengustu teikn og einkenni af völdum cýtókinlosunarheilkennis hjá sjúklingum sem fengu heilkennið voru m.a. sóthiti (94%), lágþrýstingur (64%), súrefnisskortur (32%), kuldahrollur (31%), hraðtaktur (27%), skútahraðtaktur (23%), höfuðverkur (22%), þreyta (16%) og ógleði (13%). Alvarlegar aukaverkanir sem kunna að tengjast cýtókinlosunarheilkenni voru m.a. lágþrýstingur (22%), sóthiti (15%), súrefnisskortur (9%) hraðtaktur (3%), mæði (2%) og skútahraðtaktur (2%). Sjá kafla 4.4 hvað varðar leiðbeiningar um eftirlit og meðhöndlun.

Aukaverkanir í taugakerfi

Aukaverkanir í taugakerfi komu fram hjá 69% sjúklinga. Þrjátíu og tvö prósent (32%) sjúklinga fengu aukaverkanir af stigi 3 eða hærra (alvarlegar eða lífshættulegar). Miðgildi tíma þar til einkennin komu fram var 7 dagar (á bilinu: 1 til 262 dagar). Aukaverkanir í taugakerfi gengu til baka hjá 113 af 125 sjúklingum (90,4%) og miðgildi tíma sem þau stóðu yfir var 12 dagar (á bilinu: 1 til 708 dagar). Þrjár sjúklingar höfðu viðvarandi taugafræðileg tilvik þegar þeir létust, þar á meðal var einn sjúklingur

með tilkynnt tilvik alvarlegs heilakvilla og annar sjúklingur með tilkynnt tilvik alvarlegs ringlunarástands. Aukaverkanir í taugakerfi sem gengu ekki til baka voru á stigi 2. Niú tíu og þrjú prósent allra sjúklinga sem fengu meðferð fengu fyrstu aukaverkunina í taugakerfi á fyrstu 7 dögum eftir innrennsli Tecartus.

Algengustu aukaverkanirnar í taugakerfi voru m.a. ICANS sem kemur fram sem skjálfti (32%), ringlunarástand (27%), heilakvilli (27%), málstol (21%) og uppnám (11%). Tilkynnt var um alvarlegar aukaverkanir á borð við heilakvilla (15%), málstol (6%), ringlunarástand (5%) og alvarleg tilvik heilabjúgs sem geta verið banvæn hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með Tecartus. Sjá kafla 4.4 hvað varðar leiðbeiningar um eftirlit og meðhöndlun.

Daufkyrningafæð ásamt hita og sýkingar

Daufkyrningafæð ásamt hita kom fram hjá 12% sjúklinga eftir innrennsli með Tecartus. Sýkingar komu fram hjá 87 sjúklinga af 182 sjúklingum sem fengu Tecartus í ZUMA-2 og ZUMA-3. Sýkingar af stigi 3 eða hærra (alvarlegar, lífshættulegar eða banvænar) komu fram hjá 30% sjúklinga, þar á meðal af völdum ótilgreindra sýkla, baktería, sveppa og veira hjá 23%, 8%, 2% og 4% sjúklinga, í þessari röð. Sjá kafla 4.4 hvað varðar leiðbeiningar um eftirlit og meðhöndlun.

Langvarandi frumufæð

Frumufæð er mjög algeng í tengslum við fyrri eitilfrumueyðandi meðferð með krabbameinslyfjum (lymphodepleting chemotherapy) og meðferð með Tecartus.

Langvarandi (enn til staðar á degi 30 eða sem hófst á degi 30 eða síðar) frumufæð á stig 3 eða hærra kom fram hjá 48% sjúklinga og fól í sér daufkyrningafæð (34%), blóðflagnafæð (27%), og blóðleysi (15%). Sjá kafla 4.4 hvað varðar leiðbeiningar um meðhöndlun.

Gammaglóbúlínlækkun

Gammaglóbúlínlækkun fram hjá 12% sjúklinga. Gammaglóbúlínlækkun af stigi 3 eða hærra kom fram hjá 1% sjúklinga. Sjá kafla 4.4 hvað varðar leiðbeiningar um meðhöndlun.

Ónæmissvörun

Ónæmissvörun við Tecartus var metin með elisuprófi (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay) til þess að greina bindingarmótefni gegn FMC63 sem er upphaflegt mótefni and-CD19 CAR. Hingað til hefur engin and-CD19 CAR T-frumu ónæmissvörun komið fram hjá sjúklingum með möttulfrumukrabbamein. Samkvæmt fyrstu skimunargreiningu reyndust 17 sjúklingar í ZUMA-2 á hvaða tímapunkti sem er vera mótefnajákvæðir; hins vegar sýndi greining byggð á þverstæðum frumum (orthogonal cell-based assay) að allir 17 sjúklingarnir í ZUMA-2 voru mótefnaneikvæðir á öllum tímapunktum sem prófaðir voru. Samkvæmt upphaflegri skimunargreiningu reyndust 16 sjúklingar í ZUMA-3 mótefnajákvæðir á hvaða tímapunkti sem var. Hjá sjúklingum með sýni sem hægt var að meta með staðfestri prófun fékkst staðfest að tveir sjúklingar væru mótefnajákvæðir eftir meðferð. Annar þessara tveggja sjúklinga var með staðfestar jákvæðar niðurstöður mótefna eftir 6 mánuði. Hinn sjúklingurinn var með staðfestar jákvæðar niðurstöður mótefna við endurmeðferð á degi 28 og mánuði 3. Engar vísbendingar eru um að hvarfafræði (kinetics) upphaflegrar frumufjölgunar, virkni og stöðugleika CAR T-frumna í Tecartus eða öryggi eða virkni Tecartus hafi breyst hjá þessum sjúklingum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Engin gögn liggja fyrir um teikn um ofskömmun með Tecartus.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XL06

Verkunarháttur

Tecartus, samgena ónæmismeðferð með erfðabreyttum T-frumum, binst krabbameinsfrumum sem tjá CD19 og eðlilegum B-frumum. Í kjölfar þess að CAR T-frumur gegn CD19 bindast markfrumum sem tjá CD19 virkja hjálparhneppin CD28 og CD3-zeta boðferla sem valda virkjun og fjölgun T-frumna, örvun frumuvirkni og seytingu bólgumyndandi frumuboða og smáboða. Þessi atburðarás leiðir til stýrðs frumudauða og dreps hjá markfrumum sem tjá CD19.

Lyfhrif

Í ZUMA-2 og í ZUMA-3 voru lyfhrif metin á 4 vikna tímabili með því að mæla tímabundna aukningu frumuboða, smáboða og annarra sameinda í blóði, að loknu innrennsli með Tecartus. Greining var gerð á gildum frumuboða og smáboða á borð við IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , interferón-gamma (IFN- γ) og IL-2 viðtaka alfa. Hámarksaukning kom venjulega fram á fyrstu 8 dögum eftir innrennslið og gildin náðu yfirleitt upphafsgildi á ný innan 28 daga.

Þar sem áhrif Tecartus eru mjög markviss (on-target, off-tumour) getur B-frumnafæð komið fram eftir meðferð.

Greiningar sem voru framkvæmdar til þess að benda á tengsl milli gilda frumuboða og nýgengis cýtókínlosunarheilkennis eða aukaverkana í taugakerfi sýndu að hærri gildi (hámarks og AUC eftir 1 mánuð) margra greiniefna í sermi m.a. IL-6, IL-10 og TNF- α tengdust aukaverkunum í taugakerfi af stigi 3 eða herra og cýtókínlosunarheilkenni af stigi 3 eða herra.

Verkun og öryggi

Endurkomið eða þrálátt möttulfrumukrabbamein: ZUMA-2

Verkun og öryggi Tecartus hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt möttulfrumukrabbamein sem áður höfðu fengið antrasýklín eða krabbameinslyf sem innihalda bendamústín, and-CD20 mótefni og Brutons týrósínkínasahemil (BTKi) (íbrútiníb eða acalabrutíníb), var metið í 2. stigs opinni, fjölsetra rannsókn með stökum armi. Sjúklingar sem voru tækir í rannsóknina höfðu einnig versnandi sjúkdóm (disease progression) eftir síðustu meðferðaráætlun eða sjúkdóm sem svaraði ekki síðustu meðferð (refractory disease). Sjúklingar með virkar eða alvarlegar sýkingar, sögu um ígræðslu ósamgena (allogeneic) blóðmyndandi stofnfrumna, greinanlegar illkynja frumur í mænuvökva eða meinvörp í heila, eða sögu um hvers kyns eitilfrumukrabbamein eða aðra CNS kvilla voru ekki gjaldgengir í rannsóknina. Í ZUMA-2 voru alls 74 sjúklingar skráðir í rannsóknina (þ.e. gengust undir hvítfrumuskiljun) og 68 þessara sjúklinga fengu meðferð með Tecartus. Þrjár sjúklingar fengu ekki Tecartus vegna framleiðslugalla. Tveir aðrir sjúklingar fengu ekki meðferð vegna versnandi sjúkdóms (dauða) í kjölfar hvítfrumuskiljunar. Einn sjúklingur fékk ekki meðferð með Tecartus eftir að hann fékk eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð vegna viðvarandi virks gáttatífs. Allt greiningarsettið (FAS) var skilgreint sem allir sjúklingar sem gengust undir hvítfrumuskiljun. Samantekt á grunneinkennum sjúklinga er að finna í töflu 4.

Tafla 4 Samantekt á grunneinkennum fyrir ZUMA-2

Flokkur	Allir sem gengust undir hvítfrumuskiljun (FAS) (N=74)
<i>Aldur (ár)</i>	
Miðgildi (lágmark, hámark)	65 (38, 79)
≥ 65	58%
Karlar	84%
Miðgildi fjölda fyrri meðferða (lágmark, hámark)	3 (1; 5)
<i>Undirhópur með bakslag/þrálátan sjúkdóm</i>	
Bakslag eftir auto-SCT	42%
Svöruðu ekki síðustu MCL meðferð	39%
Bakslag eftir síðustu MCL meðferð	19%
Sjúklingar með sjúkdóm af stigi IV	86%
Sjúklingar með sjúkdóm í beinmerg	51%
<i>Útlitsleg einkenni (Morphological characteristic)</i>	
Hefðbundið MCL	54%
Kímfrumu (blastoid) MCL	26%
Annað	1%
Óþekkt	19%
<i>Fengu brúandi meðferð (bridging therapy)</i>	
Já	38%
Nei	62%
<i>Ki-67 IHC frá miðlægri rannsóknarstofu</i>	
N	49
Miðgildi	65%
Auto-SCT, ígræðsla samgena blóðmyndandi stofnfrumna; IHC, ónæmisvefjaefnagreining; MCL, möttulfrumukrabbamein.	

Tecartus var gefið sjúklingum sem stakt innrennsli í markskammtinum 2×10^6 and-CD19 CAR T-frumur/kg (leyfilegur hámarksskammtur: 2×10^8 frumur) eftir eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð sem nam 500 mg/m^2 af sýklófosfamíði í bláæð og 30 mg/m^2 af flúdarabíni í bláæð sem bæði voru gefin á dögum 5, 4 og 3 fyrir meðferð. Brúandi meðferð á milli hvítfrumuskiljunar og eitilfrumueyðandi meðferðar var leyfð til að hafa stjórn á sjúkdómsbyrði.

Hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Tecartus var miðgildi tíma frá hvítfrumuskiljun þar til lyfið var gefið 13 dagar (á bilinu: 9 til 20 dagar) og miðgildi tíma frá hvítfrumuskiljun þar til Tecartus innrennsli var gefið var 27 dagar (á bilinu: 19 til 74 dagar að undanskildum einum útlaga (outlier) með 134 daga). Miðgildi skammts var $2,0 \times 10^6$ and-CD19 CAR T-frumur/kg. Allir sjúklingar fengu Tecartus innrennsli á degi 0 og voru lagðir inn á sjúkrahús að minnsta kosti fram að degi 7.

Aðalendapunkturinn var hlutlægt svörunarhlutfall (ORR), ákvarðaður með viðmiðum Lugano 2014 af óháðri matsnefnd. Aukaendapunktur voru m.a. lengd svörunar (DOR), heildarlifun (OS), lifun án versunar sjúkdóms (PFS) og alvarleiki aukaverkana.

Fyrir frumgreininguna var greiningarsettið skilgreint fyrirfram sem samanstóð af fyrstu 60 sjúklingunum sem fengu meðferð með Tecartus og voru metnir fyrir svörun 6 mánuðum eftir sjúkdómsmat í viku 4 eftir Tecartus innrennsli. Í greiningarsettinu með 60 sjúklinga var hlutlægt svörunarhlutfall 93% og fulla svörunin var 67%. Hlutlægt svörunarhlutfallið var marktækt hærra en fyrirfram skilgreint sögulegt viðmiðunarhlutfallið 25% með einhliða marktækisgildi sem nam 0,025 ($p < 0,0001$).

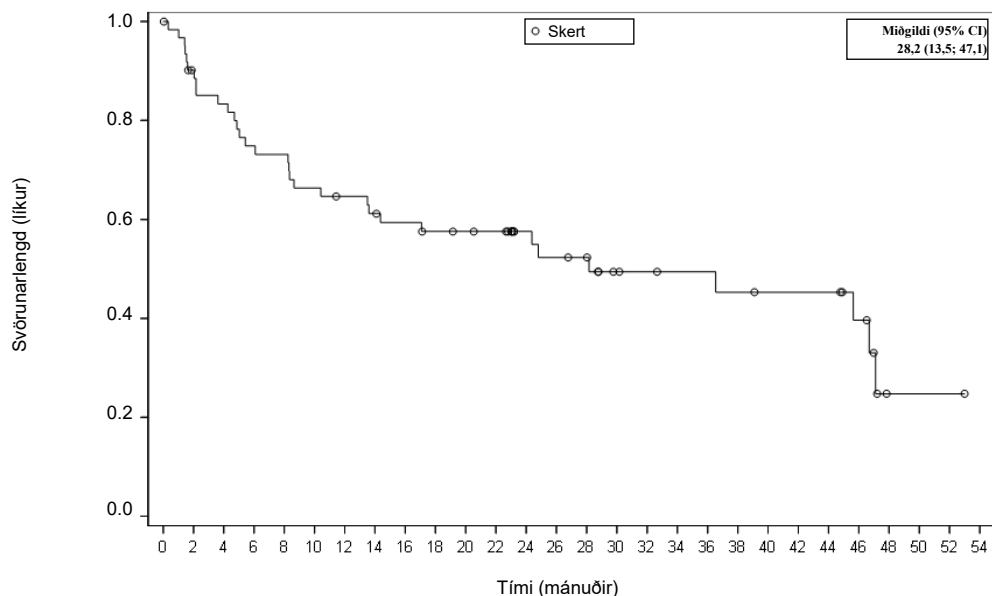
Uppfærðu 24 mánaða eftirfylgnigreiningarnar á verkun voru gerðar með breyttu greiningarsetti sem til stóð að meðhöndla (mITT), sem samanstóð af 68 sjúklingum sem fengu Tecartus. Í 24 mánaða eftirfylgnigreiningunni var tíðni ORR 91% og CR 68% hjá sjúklingunum 68 í mITT greiningarsettinu.

Niðurstöður hjá FAS bæði úr frumgreiningunni og 24 mánaða eftirfylgnigreiningunni koma fram í töflu 5.

Tafla 5 Samantekt verkunarniðurstaðna fyrir ZUMA-2

Flokkur	Allir sem gengust undir hvítfrumuskiþjun ^a (FAS) (N = 74)	
	Frumgreining	24 mánaða eftirfylgni
Hlutlægt svörunarhlutfall (ORR), n (%) [95% CI]	62 (84%) [73,4; 91,3]	62 (84%) [73,4; 91,3]
CR n (%) [95% CI]	44 (59%) [47,4; 70,7]	46 (62%) [50,1; 73,2]
PR n (%) [95% CI]	18 (24%) [15,1; 35,7]	16 (22%) [12,9; 32,7]
Lengd svörunar (DOR)^b		
Miðgildi í mánuðum [95% CI]	NR [10,4; NE]	28,2 (13,5; 47,1)
Bil ^c í mánuðum	0,0+; 35,0+	0,0+; 53,0+
Viðvarandi svörun, CR+PR, CR, n (%) ^d	32 (43%); 30 (41%)	25 (34%); 25 (34%)
Lifun án versnunar sjúkdóms		
Miðgildi, mánuðir [95% CI]	16,2 [9,9; NE]	24,0 (10,1; 48,2)
Heildarlifun		
Miðgildi, mánuðir [95% CI]	NR [24,6; NE]	47,4 (24,6; NE)
6 mánaða OS (%) [95% CI]	83,6 [72,9; 90,3]	83,6 [72,9; 90,3]
12 mánaða OS (%) [95% CI]	76,6 [65,1; 84,8]	76,7 [65,3; 84,8]
24 mánaða OS (%) [95% CI]	66,5 [52,8; 77,1]	63,0 [50,9; 70,3]
30 mánaða OS (%) [95% CI]	Á ekki við	56,2 (44,1; 66,7)
36 mánaða OS (%) [95% CI]	Á ekki við	53,9 (41,5; 64,8)
54 mánaða OS (%) [95% CI]	Á ekki við	38,7 (24,8; 52,4)
Miðgildi eftirfylgni í mánuðum (lág., há.)	16,8 [7,2; 37,6]	36,6 (27,3; 57,0)
CI, öryggisbil; CR, full svörun; FAS, meðferðarþýði; NE, ekki hægt að meta; NR, náðist ekki; OS, heildarlifun; PR, hlutasvörun.		
a Af þeim 74 sjúklingum sem voru skráðir í rannsóknina (þ.e. gengust undir hvítfrumuskiþjun) fengu 69 sjúklingar eartilfrumueyðandi meðferð með krabbameinslyfjum og 68 sjúklingar fengu Tecartus.		
b Meðal allra svarenda. Lengd svörunar er mæld frá degi fyrstu hlutlægu svörunar fram að degi bata eða dauðsfalls.		
c + merki gefur til kynna skert (censored) gildi.		
Við lok gagnasöfnunar (data cutoff). Hlutföll eru reiknuð með heildarfjölda sjúklinga í greiningarsettinu sem nefnara.		

Mynd 1 Svörunarlengd (DOR) samkvæmt Kaplan Meier hjá FAS



Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Tecartus hjá öllum undirhópum barna við meðferð á MCL (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Endurkomið eða þrálátt brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði: ZUMA 3

Í 2. stigs, opinni, fjölsetra rannsókn var lagt mat á verkun og öryggi Tecartus hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði. Endurkomið eða þrálátt var skilgreint samkvæmt einu af eftirfarandi: frumkomið þrálátt; fyrsta bakslag eftir sjúkdómshlé sem náði yfir ≤ 12 mánuði; endurkomið eða þrálátt eftir annarsvalsmeðferð eða fleiri meðferðarlínur; endurkomið eða þrálátt eftir ósamgena stofnfrumuígræðslu (að því gefnu að ígræðslan hefði verið gerð ≥ 100 dögum fyrir skráningu í rannsóknina og að engin ónæmisbælandi lyf hafi verið notuð ≤ 4 vikum fyrir skráninguna). Í rannsókninni voru sjúklingar útilokaðir sem voru með virkar eða alvarlegar sýkingar, virka hýsilsótt og einhverja sögu um miðtaugakerfissraskanir. Sjúklingar með CNS-2 sjúkdóm án klínískra vísbendinga um taugafræðilegar breytingar voru gjaldgengir. Í ZUMA-3, 2. stigs rannsókn tók alls 71 sjúklingur þátt (þ.e. höfðu gengist undir hvítfrumuskiljun) og 55 sjúklingar fengu meðferð með Tecartus. Sex sjúklingar fengu ekki Tecartus þar sem framleiðslan hafði brugðist. Átta aðrir sjúklingar fengu ekki meðferð, aðallega vegna aukaverkana eftir hvítfrumuskiljun. Tveir sjúklingar sem gengust undir hvítfrumuskiljun og fengu eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð fengu ekki meðferð með Tecartus; einn sjúklingur fékk bakteríublóðsmit og hita vegna daufkyrningafæðar og hinn sjúklingurinn náði ekki viðmiðum fyrir þátttöku eftir eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð. Allt greiningarsettið náði til allra sjúklinga sem gengust undir hvítfrumuskiljun og breytt greiningarsett sem til stóð að meðhöndla (mITT) voru allir sjúklingar sem gengust undir hvítfrumuskiljun og fengu meðferð með Tecartus í 2. stigs rannsókn. Samantekt á upphafseiginleikum sjúklinga eru í töflu 6.

Tafla 6 Samantekt á upphafseiginleikum sjúklinga í ZUMA-3, 2. stigs

Flokkur	Allir sem gengust undir hvítfrumuskiljun (FAS) (N=71)	Allir sem fengu meðferð (mITT) (N=55)
Aldur (ár)		
Miðgildi (lágmark, hámark)	44 (19 til 84)	40 (19 til 84)
Karlar	58%	60%
Hvítir	72%	67%
Frumkominn þrálátur sjúkdómur	30%	33%

Flokkur	Allir sem gengust undir hvítfrumuskiljun (FAS) (N=71)	Allir sem fengu meðferð (mITT) (N=55)
Endurkominn/brálátur sjúkdómur eftir ≥ 2 meðferðarlínur	76%	78%
Fyrsta bakslag ef fyrsta sjúkdómshlé var ≤ 12 mánuðir	28%	29%
<i>Fjöldi fyrri meðferða</i>		
Miðgildi (lágmark, hámark)	2 (1 til 8)	2 (1 til 8)
≥ 3	48%	47%
<i>Fyrri meðferðir</i>		
Allo-SCT	39%	42%
Blinatúmomab	46%	45%
Inotúzumab	23%	22%
Fíladelífulitningur (Ph ⁺)	27%	27%
Allo-SCT, ósamgena stofnfrumuígræðsla;		

Eftir eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð var Tecartus gefið sem stakt innrennsli í bláæð í markskammtinum 1×10^6 and-CD19 CAR T-frumur/kg (hámarksskammtur sem var leyfður: 1×10^8 frumur). Eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð samanstóð af sýklófosfamíð 900 mg/m² í bláæð á 60 mínútum á degi 2 fyrir Tecartus innrennsli og flúdarabín 25 mg/m² í bláæð á 30 mínútum á degi 4, 3, og 2 fyrir Tecartus innrennsli. Af þeim 55 sjúklingum sem fengu Tecartus fékk 51 millimeðferð milli hvítfrumuskiljunar og eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð til þess að hafa stjórn á sjúkdómsbyrði.

Miðgildi tíma frá hvítfrumuskiljun fram að afhendingu lyfsins var 16 dagar (á bilinu: 11 til 42 dagar) og miðgildi tíma frá hvítfrumuskiljun fram að Tecartus innrennsli var 29 dagar (á bilinu: 20 til 60 dagar). Miðgildi skammts var $1,0 \times 10^6$ and-CD19 CAR T-frumur/kg. Allir sjúklingar fengu innrennsli á degi 0 og voru lagðir inn á sjúkrahús fram að degi 7 í það minnsta

Aðalendapunktur var heildar fullt sjúkdómshlé (OCR) (fullt sjúkdómshlé [CR] + fullt sjúkdómshlé með ófullnægjandi bata með tilliti til blóðmyndar [CRi]) hjá sjúklingum sem fengu Tecartus samkvæmt ákvörðun óháðrar skoðunar. Hjá sjúklingunum 55 sem fengu Tecartus (mITT) var tíðni OCR 70,9% þar sem tíðni CR var 56,4% (tafla 7) sem var marktækt meira en fyrirframskilgreint viðmiðunarhlutfall sem var 40%. Hjá 39 sjúklingum sem náðu CR eða CRi, var miðgildi tíma fram að svörun 1,1 mánuður (á bilinu: 0,85 til 2,99 mánuðir).

Hjá öllum sjúklingum var möguleg eftirfylgni í ≥ 18 mánuði þar sem miðgildi var 20,5 mánuðir (95% CI: 0,3; 32,6 mánuðir) og miðgildi eftirfylgni fyrir OS var 24,0 mánuðir (95% CI: 23,3; 24,6).

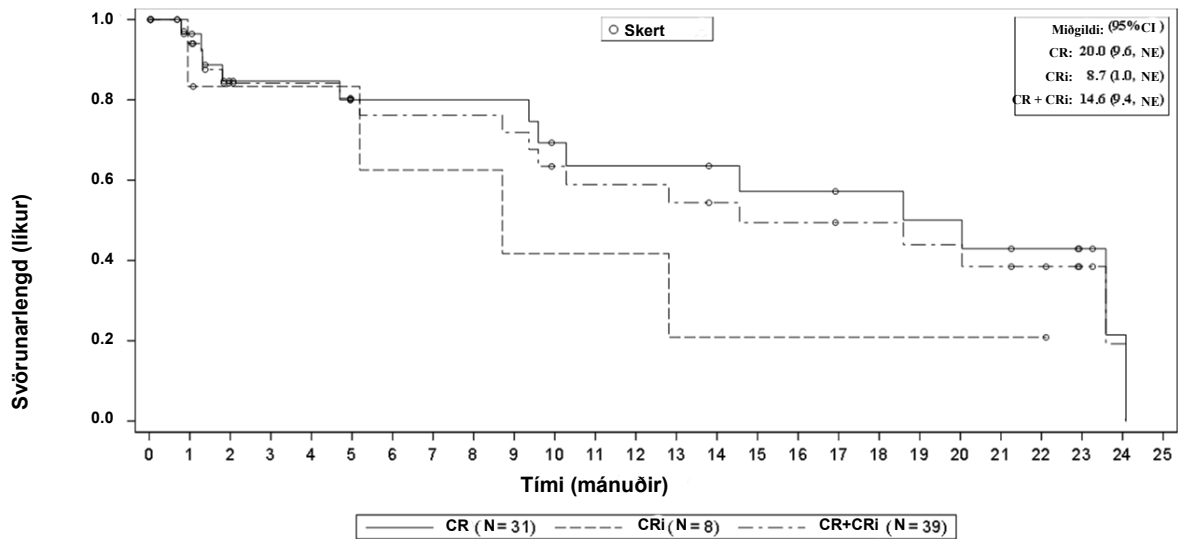
Tafla 7 Samantekt á verkunarniðurstöðum í ZUMA 3, 2. stigs

	FAS N = 71	mITT ^a N = 55
Tíðni OCR (CR + CRi) n (%) [95% CI]	39 (54,9) [43; 67]	39 (70,9) [57,0; 82,0]
Tíðni CR, n (%) [95% CI]	31 (43,7) [32; 56]	31 (56,4) [42,0; 70,0]
Lágmarksleifar sjúkdóms (MRD) neikvætt hlutfall hjá OCR (CR eða CRi) sjúklingum, n (%)	n = 39 38 (97%)	n = 39 38 (97%)
Lengd sjúkdómshlés, miðgildi í mánuðum [95% CI] ^b Miðgildi bils í mánuðum	14,6 [9,4; NE] ^c (0,03+; 24,08+)	14,6 [9,4; NE] ^c (0,03+; 24,08+)
CI, öryggisbil; CR, fullt sjúkdómshlé; NE, ekki hægt að meta		
a. Af 71 skráðum sjúklingi (sem hafði gengist undir hvítfrumuskiljun), fengu 57 sjúklingar undirbúningskrabbameinslyfjameðferð og 55 fengu Tecartus.		
b. Þátttakendur voru ekki taldir með við síðasta mögulega sjúkdómsmat áður en meðferð með nýrri krabbameinsmeðferð		

var hafin (meðferð með týrósinkínasahemli hafin á ný, útiokuð) eða ósamgena stofnfrumuígræðslu til þess að útiloka að nýja meðferðin hefði áhrif á lengd sjúkdómshlés sem gæti haft truflandi áhrif á hlutdeild KTE-X19. Niðurstöður greiningarinnar sem voru ekki skertar með tilliti til næstu ósamgena stofnfrumuígræðslu eða upphaf nýrrar krabbameinsmeðferðar voru í samræmi við greininguna sem tók tilvikin ekki með

c. Lengd sjúkdómshlés var aðeins skilgreint hjá þátttakendum sem náðu OCR, þess vegna voru niðurstöður greiningar hjá FAS og mITT eins.

Mynd 2 Kaplan Meier fyrir lengd svörunar hjá breyttu meðferðargreiningarsetti^a (mITT)



a. Lengd sjúkdómshlés var aðeins skilgreint hjá þátttakendum sem náðu OCR, þess vegna voru niðurstöður greiningar hjá FAS og mITT eins.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Tecartus hjá einum eða fleiri undirhópum barna fyrir B-frumu brátt eitifrumuhvítblæði og fresta skyldum til þess að leggja fram niðurstöður úr rannsóknum á Tecartus við meðferð á bráðu eitifrumuhvítblæði hjá börnum sem vege minna en 6 kg. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið bæði fyrir sjúklinga með möttulfrumukrabbamein og brátt eitifrumuhvítblæði.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frumubundin lyfjahvörf

Möttulfrumukrabbamein

Í kjölfar innrennslis 2×10^6 and-CD19 CAR T-frumur/kg af Tecartus í ZUMA-2 kom fram hröð fjölgun and-CD19 CAR T-frumna sem síðan gekk til baka og var nálægt upphafsgildi eftir 3 mánuði. Hámarksgildi and-CD19 CAR T-frumna kom fram á fyrstu 7 til 15 dögum eftir innrennslíð.

Hjá sjúklingum með MCLtengdist fjöldi and-CD19 CAR T-frumna í blóðinu tengdist hlutlægri svörun (CR eða PR) (tafla 8).

Tafla 8 Samantekt á lyfjahvörfum brexucabtagen autoleucel í ZUMA-2

Fjöldi and-CD19 CAR T-frumna	Sjúklingar sem sýna svörun (CR eða PR) (N=63)	Sjúklingar sem sýna ekki svörun (N=5)	P-gildi
Hámark (frumur/μl) Miðgildi [lágmark, hámark], n	97,52 [0,24; 2.589,47], 62	0,39 [0,16; 22,02], 5	0,0020
AUC ₀₋₂₈ (frumur/μl·dag) Miðgildi [lágmark, hámark], n	1.386,28 [3,83 til 2,77 × 10 ⁴], 62	5,51 [1,81; 293,86], 5	0,0013

P-gildi er reiknað með Wilcoxon prófi

Miðgildi hámarksgilda fyrir and-CD19 CAR T-frumur var 74,08 frumur/μl hjá sjúklingum með MCL ≥ 65 ára (n=39) og 112,45 frumur/μl hjá sjúklingum með MCL < 65 ára (n=28). Miðgildi AUC-gilda fyrir and-CD19 CAR T-frumur var 876,48 frumur/μl·dag hjá sjúklingum með MCL ≥ 65 ára og 1.640,21 frumur/μl·dag hjá sjúklingum með MCL < 65 ára.

Brátt eitilfrumuhvítblæði

Í kjölfar innrennslis Tecartus með markskammtinum 1×10^6 and-CD19 CAR T-frumur/kg í ZUMA-3 (2. stigs), kom fram hröð fjölgun and-CD19 CAR T-frumna sem síðan gekk til baka og var nálægt upphafsgildi eftir 3 mánuði. Miðgildi tíma fram að hámarksgildi and-CD19 CAR T-frumna var innan 15 daga frá Tecartus innrennslis.

Samantekt á lyfjahvörfum Tecartus með tíma, samkvæmt miðlægu mati á heildarsvörun er sýnt í töflu 9.

Tafla 9 Samantekt á lyfjahvörfum brexucabtagene autoleucel í ZUMA-3, 2. stigs

Fjöldi and-CD19 CAR T-frumna	Sjúklingar með fullkomið sjúkdómshlé heilt yfir (CR/Cri) (N=39)	Sjúklingar með ófullkomið sjúkdómshlé ^a (N=16)	P-gildi
Hámarksgildi (frumur/μl) Miðgildi [lágmark, hámark], n	38,35 [1,31; 1.533,4]; 36 ^b	0,49 [0,00; 183,50]; 14 ^b	0,0001 ^c
AUC ₀₋₂₈ (frumur/μl·dag) Miðgildi [lágmark, hámark], n	424,03 [14,12 til 19.390,42]; 36 ^b	4,12 [0,00; 642,25]; 14 ^b	0,0001 ^c

- Þrír af 39 00; 642,25]; sem náðu CR eða Cri og 2 af 16 þátttakendum sem voru non-CR/Cri voru ekki með and-CD19 CAR T-frumugögn við neina heimsókn eftir innrennslis
- Meðal þeirra sem voru með fullkomið sjúkdómshlé töldust allir CR/Cri þátttakendur með svörun sem flokkast ófullkomið sjúkdómshlé með bata blóðmyndar að hluta, frumulausan beinmerg án kímfrumna (N = 4), hlutasvörun (N = 0), engin svörun (N = 9) eða ekki metanlegt (N = 3).
- P-gildi er reiknað með Wilcoxon prófi

Miðgildi hámarksgilda fyrir and-CD19 CAR T-frumur var 34,8 frumur/μl hjá sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði ≥ 65 ára (n=8) og 17,4 frumur/μl hjá sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði < 65 ára (n=47). Miðgildi AUC fyrir and-CD19 CAR T-frumur var 425,0 frumur/μl·á dag hjá sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði ≥ 65 ára og 137,7 frumur/μl·á dag hjá sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði < 65 ára.

Hjá sjúklingum með möttulfrumukrabbamein og brátt MCL hafði kyn engin marktæk áhrif á AUC_{Dagur 0-28} og C_{max} fyrir Tecartus.

Rannsóknir á Tecartus hjá sjúklingum með skerta lifrar- og nýrnastarfsemi voru ekki gerðar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Tecartus inniheldur erfðabreyttar T-frumur manna og því liggja ekki fyrir nein dæmigerð *in vitro* próf, *ex vivo* líkön eða *in vivo* líkön til þess að útskýra nákvæmlega eiginleika lyfsins sem unnið er úr efni

frá mönnum með tilliti til eiturverkana. Því hafa hefðbundnar rannsóknir á eiturverkunum í tengslum við lyfjapróun ekki verið framkvæmdar.

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á krabbameinsvaldandi áhrifum eða eiturverkunum á erfðaeefni.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif lyfsins á frjósemi, æxlun og þroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Cryostor CS10 (inniheldur DMSO)

Natríumklóríð

Albúmín úr mönnum

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

Tecartus helst stöðugt í 1 ár þegar það er geymt frosið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis ($\leq -150^{\circ}\text{C}$).

Tecartus er stöðugt við stofuhita (20°C til 25°C) í allt að 3 klst. eftir þíðingu. Hins vegar verður að hefja innrennslið með Tecartus innan 30 mínútna eftir að það hefur þiðnað algjörlega og heildarinnrennslistíminn á ekki að vera lengri en 30 mínútur.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Tecartus verður að geyma í gufufasa fljótandi köfnunarefnis ($\leq -150^{\circ}\text{C}$) og þarf að haldast frosið þar til sjúklingur er tilbúinn til meðferðar til þess að tryggja að sjúklingur fái lífvænlegar, lifandi samgena frumur. Ekki má frysta aftur lyf sem búið er að þíða.

Sjá leiðbeiningar um geymsluskilyrði eftir þíðingu lyfsins í kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald, sérstakur búnaður til notkunar lyfsins, lyfjagjafar eða ísetningar þess

Frystigeymslupoki úr etýlénvínylasetati með innsiglaðri aukaslöngu og tveimur tiltækum ástungustöðum, sem inniheldur um það bil 68 ml af frumuördreiflu.

Einum frystigeymslupoka er pakkað sér í flutningsshylki úr málm.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Geislun gæti gert lyfið óvirkt.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Flytja verður Tecartus innan stofnunarinnar í lokuðum, óbrjótanlegum og lekaheldum ílátum.

Lyfið inniheldur erfðabreyttar frumur úr blóði manna. Heilbrigðisstarfsmenn sem handleika Tecartus verða að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (vera í hönskum og nota hlífðargleraugu) til þess að koma í veg fyrir að smitsjúkdómar berist áfram.

Undirbúningur fyrir gjöf

- Sannreynið að auðkenni sjúklingsins sé það sama og auðkenni fyrir sjúkling á málmhylkinu utan um Tecartus.
- Ekki má taka Tecartus innrennslispokann úr málmhylkinu ef upplýsingarnar á sérstakri áletrun fyrir sjúkling samræmast ekki tilætluðum sjúklingi.
- Þegar búið er að staðfesta auðkenni sjúklingsins er innrennslispokinn tekinn úr málmhylkinu.
- Athugið hvort sjúklingaupplýsingarnar á áletrun málmhlykisins séu þær sömu og á áletruninni á pokanum.
- Skoðið innrennslispokann og gangið úr skugga um að ílátið sé alveg heilt áður en lyfið er þítt. Ef pokinn er ekki alveg heill, fylgið staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun úrgangsefna sem unnin eru úr mönnum (eða hafið tafarlaust samband við Kite).

Þíðing

- Setjið innrennslispokann í annan poka.
- Þíðið Tecartus við u.þ.b. 37°C, annaðhvort í vatnsbaði eða með þurri þíðingaraðferð þar til engan ís er lengur að sjá í innrennslispokanum. Blandið innihaldi pokans varlega til þess að losa í sundur frumuklumpa. Ef sjáanlegir frumuklumpar eru enn til staðar, haldið áfram að blanda varlega innihaldi pokans. Litlir frumuklumpar ættu að losna sundur við varfærna blöndun í höndunum. Tecartus má ekki þvo, þeyta og/eða leysa upp aftur í nýju burðarefni fyrir innrennsli. Þíðing ætti að taka u.þ.b. 3 til 5 mínútur.
- Þegar búið er að þíða Tecartus er það stöðugt við stofuhita (20 °C – 25 °C) í allt að 3 klst. Samt sem áður verður að hefja innrennslið innan 30 mínútna frá því að þíðing er lokið.

Lyfjagjöf

- Eingöngu til einnota samgena notkunar.
- Tocilizumab og neyðarbúnaður verður að vera til reiðu áður en innrennsli er hafið og meðan á eftirlitstímabilinu stendur. Í undantekningartilvikum þegar tocilizumab er ekki tiltækt vegna skorts sem skráður er á lista Lyfjastofnunar Evrópu um lyfjaskort, verða önnur úrræði en notkun tocilizumabs að vera tiltæk til meðferðar á cýtókinlosunarheilkenni fyrir innrennsli.
- Ekki má nota hvítfrumueyðandi síu.
- Mælt er með að nota miðlægan bláæðalegg við lyfjagjöf.
- Sannreynið aftur að auðkenni sjúklingsins samræmist auðkennum sjúklingsins á Tecartus pokanum.
- Skolið slöngur með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn (0,154 mmól af natríum í hverjum ml) áður en innrennsli er hafið.
- Gefið allt innihald Tecartus pokans með innrennsli innan 30 mínútna, annaðhvort með sjálfrennsli (gravity) eða skammtadælu (peristaltic pump).
- Hristið pokann varlega til meðan á innrennsli stendur til þess að koma í veg fyrir myndun klumpa.
- Þegar búið er að gefa allt innihald pokans með innrennsli, skolið slöngurnar með sama innrennslisraða með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn (0,154 mmól af natríum í hverjum ml) til þess að tryggja að allt meðferðarmagnið sé gefið.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera fyrir förgun lyfsins

Meðhöndla verður og farga öllum lyfjaleifum eða efni sem hefur verið í snertingu við Tecartus (föstum og fljótandi úrgangi) sem mögulegan smitandi úrgang í samræmi við staðbundnar reglur um förgun úrgangsefna sem unnin eru úr mönnum.

Útsetning fyrir slysi

Við útsetningu fyrir Tecartus fyrir slysi verður að fylgja staðbundnum reglum um meðferð úrgangsefna sem unnin eru úr mönnum. Sótthreinsa þarf vinnufleti og efni sem hafa komist í snertingu við Tecartus með viðeigandi sótthreinsiefni.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1492/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. desember 2020.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 07. desember 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Lykilatriði:

Aðgengi að tocilizumabi og fullgilding stofnunar

Markaðsleyfishafinn verður að tryggja að sjúkrahús og meðferðarstofnanir þeim tengdum sem afgreiða Tecartus séu hæf til þess í samræmi við samþykktu eftirlitsskylda dreifingaráætlun með því að:

- tryggja að tafarlaus aðgangur sé á staðnum að einum skammti af tocilizumabi fyrir hvern sjúkling áður en Tecartus er gefið. Meðferðarstofnunin verður að hafa aðgang að aukaskammti af tocilizumabi innan 8 klukkustunda eftir gjöf síðasta skammts. Í undantekningartilvikum þegar tocilizumab er ekki tiltækt vegna skorts sem skráður er á lista Lyfjastofnunar Evrópu um lyfjaskort, verður markaðsleyfishafi að ganga úr skugga um að viðeigandi önnur úrræði í stað notkunar tocilizumabs við meðferð á cýtókinlosunarheilkenni séu tiltæk.
- tryggja að heilbrigðisstarfsmenn sem koma að meðferð sjúklings hafi lokið fræðsluáætluninni.
- tryggja að heilbrigðisstarfsmenn geri sér grein fyrir nauðsyn þess að hafa samband við markaðsleyfishafa til þess að fá leiðbeiningar um töku æxlissýna og próf í kjölfar síðkominna illkynja æxla, sem hluta af þjálfun fyrir fullgildingu stofnunar.

Fræðsluáætlun – Áður en Tecartus er markaðssett í hverju aðildarríki verður markaðsleyfishafinn að komast að samkomulagi um innihald og framsetningu fræðsluefnisins við lyfjafyrirvöld viðkomandi ríkis.

Fræðsluáætlun fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Markaðsleyfishafinn skal sjá til þess að allir heilbrigðisstarfsmenn sem áætlað er að ávísi, afhendi og gefi Tecartus í hverju aðildarríki þar sem Tecartus er markaðssett fái afhent leiðbeiningarskjal til að:

- veita upplýsingar um langtíma framhaldsrannsókn á öryggi og verkun og mikilvægi þess að veita upplýsingar í slíkri rannsókn
- auðvelda greiningu á cýtókinlosunarheilkenni og alvarlegum aukaverkunum í taugakerfi, þ.m.t. ICANS
- auðvelda meðferð á cýtókinlosunarheilkenni og alvarlegum aukaverkunum í taugakerfi, þ.m.t. ICANS
- tryggja fullnægjandi eftirlit með cýtókinlosunarheilkenni og alvarlegum aukaverkunum í taugakerfi, þ.m.t. ICANS
- auðvelda miðlun á viðeigandi upplýsingum til sjúklunga
- tryggja að tilkynnt sé um aukaverkanir á fullnægjandi og viðeigandi hátt
- tryggja að minnst einn skammtur af tocilizumabi fyrir hvern sjúkling sé fáanlegur á staðnum áður en sjúklingur er meðhöndlaður. Fullgilda meðferðarstofnunin þarf að hafa aðgang að viðbótarskömmtum af tocilizumabi innan 8 klst.; í undantekningartilvikum þegar tocilizumab er ekki tiltækt vegna skorts sem skráður er á lista Lyfjastofnunar Evrópu um lyfjaskort, skal tryggja að önnur viðeigandi úrræði til meðferðar á cýtókinlosunarheilkenni séu tiltæk.

Fræðsluáætlun fyrir sjúklinga

Til að upplýsa og útskýra fyrir sjúklingum:

- áhættuna af cýtókinlosunarheilkenni og alvarlegum aukaverkunum í taugakerfi, sem tengjast Tecartus
- nauðsyn þess að tilkynna meðferðarlækninum tafarlaust um einkennin
- nauðsyn þess að vera í nálægð við staðinn þar sem Tecartus var gefið í a.m.k. 4 vikur eftir innrennsli Tecartus
- nauðsyn þess að hafa öryggiskort fyrir sjúklinga alltaf meðferðis

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að skilgreina frekar langtímaverkun og öryggi Tecartus hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt möttulfrumukrabbamein (MCL) og fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt bráðahvítblæði (ALL) skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður framsýnnar rannsóknar á grundvelli upplýsinga úr skráningu samkvæmt samþykktri aðferðarlýsingu.	MCL: 31. mars 2043 ALL: 31. desember 2042

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að staðfesta langtímaverkun og öryggi Tecartus hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt möttulfrumukrabbamein og ávinning/áhættu hjá konum, öldruðum og alvarlega veikum sjúklingum skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður framsýnnar rannsóknar á verkun og öryggi á grundvelli upplýsinga úr sömu skráningu sem notuð var til að skilgreina langtímaverkun og öryggi Tecartus, samkvæmt sömu aðferðarlýsingu.	30. apríl 2027
Til að staðfesta langtímaverkun og öryggi Tecartus hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt brátt eitifrumuhvítblæði skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður úr klínisku rannsókninni ZUMA-3 (1. og 2. hluta).	31. október 2024
Til að staðfesta langtímaverkun og öryggi Tecartus hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt brátt eitifrumuhvítblæði skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður framsýnnar áhorfsrannsóknar samkvæmt upplýsingum í skrá samkvæmt samþykktri áætlun.	31. desember 2027

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MÁLMYHLKI

1. HEITI LYFS

Tecartus 0,4 – 2×10^8 frumu innrennslislyf, ördreifa
brexucabtagen autoleucel (CAR+ lífvænlegar T-frumur)

2. VIRK(T) EFNI

Samgena T-frumur manna sem breytt er með retróveirugenaferju sem kóðar fyrir and-CD19 blendingsmótefnaviðtaka (CAR).
Þetta lyf inniheldur frumur úr mönnum.

Það inniheldur 0,4 til 2×10^8 CAR+lífvænlegar T-frumur.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Cryostor CS10 (inniheldur DMSO), albúmín manna, natríumklóríð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa
Einn sæfður innrennslispoki.
Innihald: u.þ.b. 68 ml af frumuördreifunni.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Má ekki geisla.
Blandið innihald þokans varlega meðan lyfið þiðnar.
EKKI MÁ nota hvítfrumueyðandi síu.
STOPP staðfestið auðkenni sjúklings áður en innrennslislyfið hefst.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Eingöngu til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu til samgena notkunar.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið frosið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis $\leq -150^{\circ}\text{C}$.
Má ekki frysta aftur.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur frumur úr blóði manna.
Fargið í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðferð ónotaðra lyfja og úrgangs og meðferð úrgangsefna úr mönnum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1492/001

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot:
Kite auðkenni sjúklings:
Annað auðkenni sjúklings:
Nafn sjúklings:
Fæðingardagur sjúklings:
SEC:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

INNRENNSLISPOKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Tecartus 0,4 – 2×10^8 frumu innrennslislyf, ördreifa
brexucabtagen autoleucel (CAR+ lífvænlegar T-frumur)
Eingöngu til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot:
Kite auðkenni sjúklings:
Annað auðkenni sjúklings:
Nafn sjúklings:
Fæðingardagur sjúklings:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

Innihald: u.þ.b. 68 ml af frumuördreifunni.

6. ANNAÐ

Eingöngu til samgena notkunar.
Sannreynið sjúklingsauðkenni.

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tecartus 0,4 – 2 × 10⁸ frumu innrennslislyf, ördreifna
brexucabtagen autoleucel (CAR+ lífvænlegar T-frumur)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn afhendir þér öryggiskort fyrir sjúklinga. Lestu það vandlega og fylgdu leiðbeiningunum á því.
- Sýndu læknum eða hjúkrunarfræðingnum öryggiskortið þegar þú heimsækir þau eða ef þú ferð á sjúkrahús.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið læknum eða hjúkrunarfræðingnum vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tecartus og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Tecartus
3. Hvernig gefa á Tecartus
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tecartus
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tecartus og við hverju það er notað

Tecartus er genameðferðarlyf sem er notað til að meðhöndla möttulfrumukrabbamein og B-frumu brátt eitilfrumuhvítblæði hjá fullorðnum. Það er notað þegar önnur lyf virka ekki lengur (endurkominn eða þrálátur sjúkdómur). Lyfið er útbúið sérstaklega fyrir þig með þínum eigin hvítu blóðfrumum sem búið er að breyta og kallast brexucabtagen autoleucel.

Möttulfrumukrabbamein og B-frumu brátt eitilfrumuhvítblæði eru krabbamein í hluta ónæmiskerfisins (varnarkerfi líkamans). Þau hafa áhrif á tegund hvítra blóðfrumna sem kallast B-eitilfrumur. Bæði í möttulfrumukrabbameini og B-frumu bráðu eitilfrumuhvítblæði vaxa B-eitilfrumur á stjórnlausan hátt og safnast upp í eitilvef, beinmerg eða blóði.

Hvernig Tecartus virkar

Hvítu blóðfrumurnar eru teknar úr blóðinu þínu og erfðabreytt þannig að þær geti ráðist á krabbameinsfrumurnar í líkamanum. Þegar Tecartus er gefið með innrennsli í blóðið drepa erfðabreyttu hvítu blóðfrumurnar krabbameinsfrumurnar.

2. Áður en byrjað er að gefa Tecartus

Ekki má nota Tecartus

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ef þú heldur að þú gætir verið með ofnæmi skaltu leita ráða hjá læknum.
- ef þú getur ekki fengið lyf til að fækka hvítum blóðfrumum í blóðinu (*eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð*) (sjá einnig kafla 3, Hvernig gefa á Tecartus).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Tecartus er gert úr þínum eigin hvítu blóðfrumum og má aðeins gefa þér (*samgena notkun*).

Prófanir og athuganir

Áður en þú færð Tecartus mun læknirinn:

- Athuga lungun, hjartað, nýrun og blóðþrýstinginn.
- Leita að teiknum um sýkingar eða bólgu og ákveða hvort þú þurfir meðhöndlun áður en þú færð Tecartus.
- Athuga hvort krabbameinið sé að versna.
- Leita að teiknum um hýsilsótt sem getur komið fram eftir ígræðslu. Þetta gerist þegar ígræddar frumur ráðast á líkamann og veldur einkennum eins og útbrotum, ógleði, uppköstum, niðurgangi og blóðugum hægðum.
- Athuga blóðið með tilliti til þvagsýru og þess hversu margar krabbameinsfrumur eru í blóðinu. Þetta sýnir hvort þú sért í aukinni hættu á að fá sjúkdóm sem kallast *æxlislýsuheilkenni*. Þú gætir fengið lyf til að koma í veg fyrir sjúkdóminn.
- Athuga hvort lifrabólga B, lifrabólga C eða HIV sýking sé til staðar.
- Athuga hvort þú hafir fengið bólusetningu á síðustu 6 vikum eða hvort þú ætlir að fá bólusetningu á næstu mánuðum.
- Athuga hvort þú hafir áður fengið meðferð sem binst við prótein sem kallast CD19.

Í sumum tilvikum er hugsanlegt að ekki sé mögulegt að veita fyrirhugaða meðferð með Tecartus. Ef innrennsli með Tecartus er seinkað um meira en 2 vikur eftir að þú færð eartilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð getur verið að þú þurfir að fá frekari meðferð með krabbameinslyfjum (sjá einnig kafla 3, Hvernig gefa á Tecartus).

Eftir að þú hefur fengið Tecartus

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita tafarlaust eða leitaðu strax á bráðamóttöku ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig:

- Kuldahrollur, veruleg þreyta, slappleiki, sundl, höfuðverkur, hósti, mæði, hraður eða óreglulegur hjartsláttur, mikil ógleði, uppköst eða niðurgangur sem geta verið einkenni um sjúkdóm sem kallast cýtókínlosunarheilkenni. Mældu hitann tvisvar á dag í 3 til 4 vikur eftir meðferð með Tecartus. Ef þú ert með háan hita skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn.
- Flog, skjálfti, talerfíðleikar eða óskýrt tal, meðvitundarleysi eða skert meðvitund, rugl og vistarfíring, skortur á jafnvægi eða samhæfingu.
- Hiti (t.d. hiti hærri en 38°C), sem getur verið einkenni sýkingar.
- Veruleg þreyta, slappleiki og mæði, sem geta verið einkenni um skort á rauðum blóðfrumum.
- Aukin tilhneiging til að fá blæðingu eða mar, sem getur verið einkenni um lítinn fjölda blóðfrumna sem kallast blóðflögur.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss) skaltu leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum.

Læknirinn mun framkvæma blóðfrumutalningu reglulega, þar sem dregið getur úr fjölda blóðfrumna og annarra blóðhluta.

Þú verður beðin(n) um að láta skrá þig í a.m.k. 15 ár til að öðlast betri skilning á langtímaáhrifum Tecartus.

Þú mátt ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu.

Börn, unglingar og ungt fólk

Tecartus má ekki nota hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára eða fullorðnum yngri en 26 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Tecartus

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Áður en þú færð Tecartus skaltu láta lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú tekur lyf sem veikja ónæmiskerfið svo sem barkstera, þar sem slík lyf geta truflað verkun Tecartus.

Einkum er mikilvægt að þér séu ekki gefin ákveðin bólu efni sem kallast lifandi bólu efni:

- Sex vikum áður en þú færð skammtíma eítillfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferðina til að undirbúa líkamann fyrir Tecartus frumurnar.
- Meðan á meðferð með Tecartus stendur.
- Eftir meðferð á meðan ónæmiskerfið er að jafna sig.

Leitaðu ráða hjá læknum ef þú þarft einhverjar bólusetningar.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Það er vegna þess að ekki er þekkt hvaða áhrif Tecartus hefur á konur á meðgöngu eða sem eru með barn á brjósti og það getur haft skaðleg áhrif á ófædda barnið eða barn sem er á brjósti.

- Ef þú ert þunguð eða ef þú heldur að þú sért þunguð eftir að hafa fengið meðferð með Tecartus, skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn.
- Þungunarpróf verður framkvæmt áður en meðferðin er hafin. Tecartus má aðeins gefa ef niðurstöðurnar sýna að þú sért ekki þunguð.

Ræddu meðgöngu við lækninn ef þú hefur fengið Tecartus.

Akstur og notkun véla

Tecartus getur valdið vandamálum eins og breyttri eða skertri meðvitund, ringlun og krömpum (flogum) í 8 vikur eftir að það er gefið.

Þú skalt ekki aka, stjórna vélum eða taka þátt í athöfnum sem krefjast árvekni í a.m.k. 8 vikur eftir Tecartus meðferðina eða þar til læknirinn segir þér að þú hafir náð fullum bata.

Tecartus inniheldur natríum, dímetýlsúlfoxíð (DMSO) og gentamísín

Lyfið inniheldur 300 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum innrennslispoka. Þetta jafngildir 15% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna. Lyfið inniheldur einnig DMSO og gentamísín sem geta valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

3. Hvernig gefa á Tecartus

Tecartus er alltaf gefið af heilbrigðisstarfsmanni.

- Þar sem Tecartus er búið til úr þínum eigin hvítu blóðfrumum verður frumunum safnað hjá þér til þess að unnt sé að búa til lyfið. Læknirinn tekur svólítið af blóðinu þínu með því að nota hollegg sem komið er fyrir í bláæð (aðferð sem kallast *hvítfrumusöfnun*). Svólítið af hvítum blóðfrumum eru fjarlægðar úr blóðinu og afgangurinn af blóðinu er gefinn aftur í bláæðina. Þetta getur tekið 3 til 6 klst. og gæti þurft að endurtaka.
- Hvítu blóðfrumurnar eru síðan sendar í burtu í framleiðslustöð til að hægt sé að búa til Tecartus handa þér. Venjulega tekur það u.þ.b. 2 til 3 vikur að fá Tecartus meðferðina en tíminn getur verið breytilegur.

Lyf sem gefin eru áður en Tecartus meðferðin er hafin

Nokkrum dögum áður en þú færð Tecartus færðu eítillfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð, sem gerir breyttu hvítu blóðfrumunum í Tecartus kleift að fjölga sér í líkamanum þegar þér er gefið lyfið.

Hugsanlegt er að þér verði gefin önnur lyf 30 til 60 mínútum áður en Tecartus er gefið. Þetta er til að koma í veg fyrir innrennslisviðbrögð og hita. Þessi lyf geta m.a. verið:

- Parasetamól.
- Andhistamín eins og dífenhýdramín.

Hvernig Tecartus er gefið

Tecartus er alltaf gefið af lækni á viðurkenndri meðferðarstofnun.

- Tecartus er gefið í stökum skammti.
- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn munu gefa þér stakt innrennsli með Tecartus í gegnum hollegg sem settur er í bláæð (*innrennsli í bláæð*) í u.þ.b. 30 mínútur.
- Tecartus er erfðabreytt útgáfa af hvítu blóðfrumunum þínum. Heilbrigðisstarfsmaðurinn sem sér um meðferðina mun því gera viðeigandi varúðarráðstafanir (nota hanska og hlífðargleraugu) til að koma í veg fyrir að hugsanlegir smitsjúkdómar berist áfram og fylgir staðbundnum leiðbeiningum um meðferð úrgangsefna sem unnin eru úr mönnum til hreinsunar eða förgunar á öllu efni sem hefur komist í snertingu við lyfið.

Eftir að þú hefur fengið Tecartus

- Þú verður að halda þig nærri sjúkrahúsinu þar sem þú fékkst meðferðina í a.m.k. 4 vikur eftir Tecartus meðferðina. Læknirinn mun ráðleggja þér að fara aftur á sjúkrahúsið daglega í a.m.k. 10 daga eða að leggjast inn á sjúkrahúsið fyrstu 10 dagana eftir Tecartus meðferðina. Það er til þess að læknirinn geti athugað hvort meðferðin virki og hjálpað þér ef þú færð einhverjar aukaverkanir.

Ef þú getur ekki mætt þegar þú átt tíma skaltu hringja í lækninn eða meðferðarstöðina um leið og þú getur til þess að fá annan tíma.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Ekki reyna að meðhöndla aukaverkanirnar á eigin spýtur.

Tecartus getur valdið aukaverkunum sem geta reynst alvarlegar eða lífshættulegar. **Leitaðu tafarlaust læknishjálpar** ef þú færð einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum eftir innrennsli Tecartus.

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Hiti, kuldaþrollur, lækkaður blóðþrýstingur sem getur valdið einkennum á borð við sundl, svima og vökva í lungum sem eru hugsanlega alvarleg og geta reynst banvæn (öll einkenni sjúkdóms sem nefnist *cýtókinlosunarheilkenni*).
- Meðvitundarleysi eða skert meðvitund, rugl eða minnistap vegna truflana á heilastarfsemi, talerfiðleikar eða óskýrt tal, ósjálfráður hristingur (*skjálfti*), flog (*krampar*), skyndileg ringlun ásamt æsingi, vistarfíring, ofskynjanir eða skapstyggð (*óráð*).
- Hiti eða kuldaþrollur sem geta verið einkenni sýkingar.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir eru taldar upp hér fyrir neðan. Ef þessar aukaverkanir verða verulegar eða alvarlegar skaltu tafarlaust láta lækinn vita.

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Óeðlilega fáar hvítar blóðfrumur, sem getur aukið hættu á sýkingu.
- Fáar frumur sem gera blóðinu unnt að storkna (*blóðflagnafæð*): einkenni geta m.a. verið mikil eða langvarandi blæðing eða mar.
- Hár blóðþrýstingur.
- Fækkun rauðra blóðfrumna (frumur sem bera súrefni): einkenni geta m.a. verið veruleg þreyta og orkuleysi.
- Veruleg þreyta.
- Hraður eða hægur hjartsláttur.
- Minnkað magn súrefnis sem nær til líkamsvefja: einkenni geta m.a. verið breytingar á lit húðarinnar, ringlun, hröð öndun.
- Mæði, hósti.
- Veruleg blæðing.
- Ógleði, hægðatregða, niðurgangur, kviðverkur, uppköst.
- Vöðvaverkir, liðverkir, beinverkir, verkir í útlimum.
- Skortur á orku eða styrk, vöðvaslappleiki, erfiðleikar við hreyfingu, vöðvakrampar.
- Höfuðverkur.
- Nýrnnavandamál sem valda vökvasöfnun í líkamanum, uppsöfnun vökva í vefjum (*bjúgur*) sem getur leitt til þyngdaraukningar og valdið öndunarerfiðleikum.
- Hækkuð gildi þvagsýru og sykurs (*glúkósa*) sem koma fram í blóðprufum.
- Lág gildi natríum, magnesíum, fosfats, kalíum, kalsíum sem kemur fram í blóðprufum.
- Minnkuð matarlyst, særindi í munn.
- Erfiðleikar með svefn, kvíði.
- Þroti í útlimum, vökvi kringum lungun (*vökvi í brjósthóli*).
- Húðútbrot og húðvandamál.
- Lág gildi ónæmisglóbúlína sem koma fram í blóðprufum, sem getur leitt til sýkinga.
- Hækkuð gildi lifrarsíma sem koma fram í blóðprufum.
- Taugaverkur.

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Lág gildi albúmíns sem koma fram í blóðprufum.
- Hátt gildi bilirúbíns sem kemur fram í blóðprufum.
- Óreglulegur hjartsláttur (*hjartsláttartruflun*).
- Skert stjórn á líkamshreyfingum.
- Munnþurrkur, vessaþurrð kyngingarerfiðleikar.
- Minnkað þvagnmagn (vegna nýrnnavandamála sem lýst er hér fyrir ofan).
- Andnað (*öndunarbílun*).
- Öndunarerfiðleikar sem gera það að verkum að þú getur ekki talað í heilum setningum, hósti vegna vökva í lungunum.
- Aukinn þrýstingur innan í höfuðkúpunni.
- Blóðtappar: einkenni geta m.a. verið verkur í brjósti eða efri hluta baks, öndunarerfiðleikar, hósti með blóðugum uppgangi eða krampakenndur verkur, bólga í öðrum fótleggnum, heit og dökk húð umhverfis sársaukafulla svæðið.
- Breyting á hæfni blóðs til að storkna (*storkukvilli*): einkenni geta m.a. verið mikil eða langvarandi blæðing eða mar.
- Breytingar á sjón, þannig að erfitt er að sjá hluti (sjónskerðing)
- Innrennslistengd viðbrögð: einkenni eru m.a. sundl eða yfirlið, hörundsroði, útbrot, kláði, hiti, mæði eða uppköst, kviðverkur og niðurgangur.
- Ofnæmi: einkenni eins og útbrot, ofsakláði, kláði, þroti og bráðaofnæmi.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tecartus

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar læknum.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á áletrun ílátsins og innrennslispoka á eftir EXP.

Geymið frosið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis $\leq -150^{\circ}\text{C}$ þar til lyfið er þítt fyrir notkun. Má ekki frysta aftur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tecartus inniheldur

Virka innihaldsefnið er brexucabtagen autoleucel ($0,4 - 2 \times 10^8$ frumur innrennslislyf, ördreifa). Hver innrennslispoki sem tilheyrir tilteknum sjúklingi inniheldur ördreifufu af and-CD19 CAR-jákvæðar lífvænlegar T-frumum í u.þ.b. 68 ml sem veitir markskammtinn 2×10^6 and-CD19 CAR-jákvæðar lífvænlegar T-frumur/kg hjá sjúklingum með möttulfrumukrabbamein og markskammtinn 1×10^6 and-CD19 CAR-jákvæðar lífvænlegar T-frumur/kg hjá sjúklingum með B-frumu brátt eitilfrumuhvítblæði.

Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru: Cryostor CS10 (inniheldur DMSO), natríumklóríð, albúmín manna. Sjá kafla 2 „Tecartus inniheldur natríum, dímetýlsúlfoxíð (DMSO) og gentamínleifar“.

Lyfið inniheldur erfðabreyttar frumur úr blóði manna.

Lýsing á útliti Tecartus og pakkningastærðir

Tecartus er tær eða ógegnsæ, hvít/rauðleit ördreifa með frumum til innrennslis, sem kemur fyrir í innrennslispoka sem er pakkað sér í málmhylki. Einn innrennslispoki inniheldur um það bil 68 ml af frumuördreifufu.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

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

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

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

<----->

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Mikilvægt er að lesa um alla þætti þessarar aðferðar áður en Tecartus er gefið.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Flytja verður Tecartus innan stofnunarinnar í lokuðum, óbrjótanlegum og lekaheldum ílátum.

Tecartus inniheldur frumur úr blóði manna. Heilbrigðisstarfsmenn sem handleika Tecartus verða að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (vera í hönskum og nota hlífðargleraugu) til þess að koma í veg fyrir að smitsjúkdómar berist áfram.

Sóttþreinsa þarf vinnufleti og efni sem geta hafa komist í snertingu við Tecartus í samræmi við staðbundnar reglur um förgun úrgangsefna sem unnin eru úr mönnum.

Undirbúningur fyrir lyfjagjöf

- Sannreynið að auðkenni sjúklingsins sé það sama og auðkenni fyrir sjúkling á málmhylkinu utan um Tecartus.
- Ekki má taka Tecartus innrennslispokann úr málmhylkinu ef upplýsingarnar á sérstakri áletrun fyrir sjúkling samræmast ekki tilætluðum sjúklingi.
- Þegar búið er að staðfesta auðkenni sjúklingsins er innrennslispokinn tekinn úr málmhylkinu.
- Athugið hvort sjúklingaupplýsingarnar á áletrun málmhylkisins séu þær sömu og á áletruninni á pokanum.
- Skoðið innrennslispokann og gangið úr skugga um að ílátið sé alveg heilt áður en lyfið er þítt. Ef pokinn er ekki alveg heill, fylgið staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun úrgangsefna sem unnin eru úr mönnum (eða hafið tafarlaust samband við Kite).

Þíðing

- Setjið innrennslispokann í annan poka.
- Þíðið Tecartus við u.þ.b. 37°C, annaðhvort í vatnsbaði eða með þurri þíðingaraðferð þar til engan ís er lengur að sjá í innrennslispokanum. Blandið innihaldi pokans varlega til þess að losa í sundur frumuklumpa. Ef sjáanlegir frumuklumpar eru enn til staðar, haldið áfram að blanda

varlega innihaldi pokans. Litlir frumuklumpar ættu að losna sundur við varfærna blöndun í höndunum. Tecartus má ekki þvo, þeyta og/eða leysa upp aftur í nýju burðarefni fyrir innrennsli. Þíðing ætti að taka u.þ.b. 3 til 5 mínútur.

- Þegar búið er að þíða Tecartus er það stöðugt við stofuhita (20 °C – 25 °C) í allt að 3 klst. Samt sem áður verður að hefja innrennslið innan 30 mínútna frá því að þíðingu er lokið.

EKKI MÁ nota hvítfrumueyðandi síu.

Lyfjagjöf

- Tecartus þarf að gefa á fullgildri meðferðarstofnun af lækni(um) með reynslu af meðferð illkynja blóðsjúkdóma og þjálfun í gjöf og meðhöndlun sjúklinga sem fá meðferð með Tecartus.
- Tryggið að a.m.k. einn skammtur af tocilizumabi fyrir hvern sjúkling og neyðarbúnaður sé til reiðu áður en innrennsli er hafið og á meðan sjúklingurinn jafnar sig. Sjúkrahús og tengdar stofnanir skulu hafa aðgang að viðbótarskammti af tocilizumabi innan 8 klst. eftir gjöf síðasta skammts. Í undantekningartilvikum þegar tocilizumab er ekki tiltækt vegna skorts sem skráður er á lista Lyfjastofnunar Evrópu um lyfjaskort, skal tryggja að önnur víðeigandi úrræði en notkun tocilizumabs til meðferðar á cýtókinlosunarheilkenni séu tiltæk.
- Ganga verður úr skugga um að auðkenni sjúklings sé það sama og það sem kemur fram á innrennslispokanum.
- Tecartus er eingöngu ætlað til samgena notkunar.
- Gefa verður Tecartus sem innrennsli í bláæð með latexfríum bláæðaslöngum án hvítfrumueyðandi síu innan 30 mínútna annað hvort með sjálfrennsli eða skammtadælu.
- Hristið pokann varlega til meðan á innrennsli stendur til þess að koma í veg fyrir myndun klumpa. Gefa verður allt innihald innrennslispokans.
- Nota verður sæfða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmól af natríum í hverjum ml) til þess að fylla slönguna fyrir innrennslisgjöfina og til að skola hana að gjöf lokinni. Þegar búið er að gefa allt magnið af Tecartus verður að skola innrennslispokann með 10 til 30 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf til að tryggja að sjúklingurinn fái eins margar frumur og mögulegt er með innrennslinu

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera fyrir förgun lyfsins

Meðhöndla verður og farga öllum lyfjaleifum eða úrgangsefni sem hefur verið í snertingu við Tecartus (föstum og fljótandi úrgangi) sem mögulega smitandi úrgang í samræmi við staðbundnar reglur um förgun úrgangsefna sem unnin eru úr mönnum.

Útsetning fyrir slysi

Við útsetningu fyrir Tecartus fyrir slysi verður að fylgja staðbundnum reglum um meðferð úrgangsefna sem unnin eru úr mönnum ef um er að ræða útsetningu fyrir slysi, sem geta meðal annars falið í sér að skola mengaða húð og fjarlægja mengaðan fatnað. Sóthreinsa þarf vinnufleti og efni sem hafa komist í snertingu við Tecartus með víðeigandi sóthreinsiefni.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir brexucabtagene autoleucel eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um heilkenni eiturvekana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) úr klínískum rannsóknum, birtum vísindagreinum og tilkynningum eftir markaðssetningu, telur PRAC að orsakatengsl á milli brexucabtagene autoleucel og ICANS sé að minnsta kosti möguleg. Það er niðurstaða PRAC að lyfjaupplýsingar lyfja sem innihalda brexucabtagene autoleucel skuli breytt í samræmi við það.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir brexucabtagene autoleucel telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda brexucabtagene autoleucel sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.