

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tecartus 0,4 – 2×10^8 buněk infuzní disperze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Přípravek Tecartus (brexucabtagenum autoleucelum) je přípravek na bázi geneticky modifikovaných autologních buněk obsahující T-lymfocyty, které byly transdukovány *ex vivo* pomocí retrovirového vektoru a které exprimují anti-CD19 chimérický antigenní receptor (CAR) tvořený myším anti-CD19 jednořetězcovým variabilním fragmentem (scFv) vázaným na CD 28 kostimulační doménu a CD3 zeta signalizační doménu.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Lymfom z plášťových buněk

Jeden infuzní vak přípravku Tecartus specifický pro konkrétního pacienta obsahuje brexucabtagenum autoleucelum, jehož koncentrace autologních T-lymfocytů, geneticky modifikovaných k expresi anti-CD19 chimérického antigenního receptoru (životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů) je závislá na výrobní šarži. Léčivý přípravek je zabalen v jednom infuzním vaku celkově obsahujícím buněčnou infuzní disperzi s cílovou dávkou 2×10^6 životaschopných anti-CD19 CAR pozitivních T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti (rozmezí: 1×10^6 – 2×10^6 buněk/kg tělesné hmotnosti) s maximálně 2×10^8 životaschopných anti-CD19 CAR pozitivních T-lymfocytů suspendovaných v roztoku Cryostor CS10.

Jeden infuzní vak obsahuje přibližně 68 ml infuzní disperze.

Akutní lymfoblastická leukemie

Jeden infuzní vak přípravku Tecartus specifický pro konkrétního pacienta obsahuje brexucabtagenum autoleucelum, jehož koncentrace autologních T-lymfocytů, geneticky modifikovaných k expresi anti-CD19 chimérického antigenního receptoru (životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů) je závislá na výrobní šarži. Léčivý přípravek je zabalen v jednom infuzním vaku celkově obsahujícím buněčnou infuzní disperzi s cílovou dávkou 1×10^6 životaschopných anti-CD19 CAR pozitivních T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti s maximálně 1×10^8 životaschopných anti-CD19 CAR pozitivních T-lymfocytů suspendovaných v roztoku Cryostor CS10.

Jeden infuzní vak obsahuje přibližně 68 ml infuzní disperze.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 300 mg sodíku v jedné infuzi.

Jedna dávka obsahuje 0,05 ml dimethylsulfoxidu (DMSO) na jeden ml přípravku Tecartus.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní disperze.

Čirá až neprůhledná, bílá až červená disperze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Lymfom z pláštěvých buněk

Přípravek Tecartus je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z pláštěvých buněk (MCL) po dvou či více liniích systémové léčby, které zahrnovaly léčbu inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTK).

Akutní lymfoblastická leukemie

Přípravek Tecartus je indikován k léčbě dospělých pacientů ve věku 26 let a starších s relabující nebo refrakterní akutní lymfoblastickou leukemií (ALL) z prekursorů B-lymfocytů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Tecartus musí být podáván v kvalifikovaném zdravotnickém zařízení lékařem se zkušenostmi s léčbou hematologických malignit, který musí být vyškolen k podávání přípravku a léčbě pacientů léčených přípravkem Tecartus. Před podáním infuze musí být pro pacienta k dispozici alespoň 1 dávka tocilizumabu pro použití v případě výskytu syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) a dále vybavení pro emergentní péči. Kvalifikované zdravotnické zařízení musí mít přístup k další dávce tocilizumabu do 8 hodin od každé předcházející dávky. Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu jeho výpadku na trhu, což je uvedeno v přehledu výpadků léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí být před podáním infuze k dispozici místo tocilizumabu jiná vhodná dostupná léčba CRS.

Dávkování

Přípravek Tecartus je určen pouze pro autologní použití (viz bod 4.4).

Lymfom z pláštěvých buněk

Léčba spočívá v podání jedné dávky infuze obsahující infuzní disperzi životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů v jednom infuzním vaku. Cílová dávka je 2×10^6 životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů na kg tělesné hmotnosti (v rozmezí: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ buněk/kg tělesné hmotnosti), s maximálně 2×10^8 životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů u pacientů s tělesnou hmotností 100 kg a více.

Přípravek Tecartus ve formě infuze se u pacientů s MCL doporučuje podat 3 až 14 dnů po dokončení lymfodepleční chemoterapie. Dostupnost léčby musí být potvrzena před zahájením lymfodeplečního režimu.

Příprava před léčbou (lymfodepleční chemoterapie) u pacientů s MCL

- Před infuzí přípravku Tecartus musí být podán lymfodepleční chemoterapeutický režim sestávající z intravenózně podávaného cyklofosfamidu v dávce 500 mg/m^2 a intravenózně podávaného fludarabinu v dávce 30 mg/m^2 . Doporučené dny pro toto podání jsou 5., 4. a 3. den před infuzí přípravku Tecartus.

Akutní lymfoblastická leukemie

Léčba spočívá v podání jedné dávky infuze obsahující infuzní disperzi životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů v jednom infuzním vaku. Cílová dávka je 1×10^6 životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů na kg tělesné hmotnosti, s maximálně 1×10^8 životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů u pacientů s tělesnou hmotností 100 kg a více.

Přípravek Tecartus ve formě infuze se u pacientů s ALL doporučuje podat 2 až 14 dnů po dokončení lymfodepleční chemoterapie. Dostupnost léčby musí být potvrzena před zahájením lymfodeplečního režimu.

Příprava před léčbou (lymfodepleční chemoterapie) u pacientů s ALL

Před infuzí přípravku Tecartus se musí podat lymfodepleční chemoterapeutický režim sestávající z intravenózně podávaného cyklofosfamidu v dávce 900 mg/m² po dobu 60 minut. Toto podání se doporučuje 2. den před infuzí přípravku Tecartus. Před infuzí přípravku Tecartus se také musí intravenózně podat fludarabin v dávce 25 mg/m² po dobu 30 minut. Doporučené dny pro toto podání jsou 4., 3. a 2. den před infuzí přípravku Tecartus.

Lymfom z pláštěvých buněk a akutní lymfoblastická leukemie

Premedikace

- K minimalizaci potenciální akutní reakce na infuzi se doporučuje, aby byli pacienti premedikováni 500 až 1 000 mg paracetamolu podanými perorálně a 12,5 až 25 mg difenhydraminu podanými intravenózně nebo perorálně (nebo ekvivalentními léčivými přípravky) přibližně 1 hodinu před podáním infuze přípravku Tecartus.
- Profylaktické podávání systémových kortikosteroidů se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Monitorování před infuzí

- U některých rizikových skupin pacientů může být indikováno odložení infuze přípravku Tecartus (viz bod 4.4 – Důvody pro odložení léčby).

Monitorování po infuzi

- Pacienti musí být prvních 7 dnů po podání infuze denně monitorováni kvůli známkám a příznakům potenciálního CRS, neurologických nežádoucích účinků a jiných toxických projevů. Lékaři mohou zvážit hospitalizaci po dobu prvních 7 dnů nebo při prvních známkách nebo příznacích CRS a/nebo neurologických nežádoucích účinků.
- Po uplynutí prvních 7 dnů po podání infuze musí být pacient monitorován podle uvážení lékaře.
- Pacienti se musí zdržovat v blízkosti kvalifikovaného zdravotnického zařízení, a to nejméně po dobu 4 týdnů po podání infuze.

Zvláštní populace

Starší osoby

U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná úprava dávky.

Pacienti se séropozitivitou na virus hepatitidy B (HBV), virus hepatitidy C (HCV) nebo virus lidské imunodeficiency (HIV)

S výrobou přípravku Tecartus pro pacienty s pozitivním testem na infekci HIV, aktivní infekcí HBV nebo aktivní infekcí HCV nejsou zkušenosti. Proto v této populaci nebyl dosud zjištěn poměr rizik a přínosů.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tecartus u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Tecartus je určen pouze k intravenóznímu podání.

Přípravek Tecartus nesmí být ozářen. NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

Před podáním musí být potvrzeno, že totožnost pacienta je shodná s identifikačními údaji pacienta na infuzním vaku přípravku Tecartus a na kazetě.

Podání

- Nesmí se použít leukodepleční filtr.
- Před infuzí a během období monitorování musí být k dispozici tocilizumab a vybavení pro emergentní péči. Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu jeho výpadku na trhu, což je uvedeno v přehledu výpadků léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí být před podáním infuze k dispozici místo tocilizumabu jiná vhodná dostupná léčba CRS.
- Pouze pro autologní použití. Ověřte, zda totožnost pacienta odpovídá identifikačním údajům pacienta na infuzním vaku s přípravkem Tecartus.
- Po naplnění hadiček infuzního setu podejte celý obsah infuzního vaku s přípravkem Tecartus do 30 minut buď gravitační infuzí, nebo pomocí peristaltické pumpy.

Podrobné pokyny k přípravě, podání, opatřením přijatým v případě náhodné expozice a k likvidaci přípravku Tecartus viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Je nutné zvážit kontraindikace lymfodepleční chemoterapie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Musí být splněny požadavky na sledovatelnost buněčných léčivých přípravků pro moderní terapii. Aby byla zajištěna sledovatelnost, musí být název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta uchovávány po dobu 30 let.

Autologní použití

Přípravek Tecartus je určen výhradně k autolognímu použití a za žádných okolností nesmí být podáván jiným pacientům. Před podáním infuze musí být totožnost pacienta shodná s identifikačními údaji pacienta na infuzním vaku s přípravkem Tecartus a kazetě. Nepodávejte infuzi přípravku Tecartus, pokud se údaje na štítku kazety určené pro pacienta neshodují s totožností konkrétního pacienta.

Obecná upozornění

Je nutné zvážit upozornění a opatření týkající se lymfodepleční chemoterapie.

Důvody pro odložení léčby

Vzhledem k rizikům souvisejícím s léčbou přípravkem Tecartus se musí podání infuze odložit, pokud se u pacienta vyskytne kterýkoli z následujících stavů:

- Přetrvávající závažné nežádoucí účinky (zejména plicní reakce, srdeční reakce nebo hypotenze) včetně závažných nežádoucích účinků z předchozích chemoterapií.
- Aktivní nekontrolovaná infekce nebo zánětlivé onemocnění.
- Aktivní reakce štetu proti hostiteli (graft-versus-host disease; GvHD).

V některých případech může být léčba po podání lymfodeplečního chemoterapeutického režimu odložena. Pokud se infuze odloží o více než 2 týdny poté, co pacient ukončil lymfodepleční chemoterapii, je nutné lymfodepleční chemoterapeutický režim podstoupit znovu (viz bod 4.2)

Monitorování po podání infuze

Pacienti musí být prvních 7 dnů po podání infuze denně monitorováni kvůli známám a příznakům potenciálního CRS, neurologických nežádoucích účinků a jiných toxických projevů. Lékaři mohou zvážit hospitalizaci po dobu prvních 7 dnů nebo při prvních známkách nebo příznacích CRS a/nebo neurologických nežádoucích účinků. Po uplynutí prvních 7 dnů od podání infuze musí být pacient monitorován podle uvážení lékaře.

Pacienti se musí zdržovat v blízkosti kvalifikovaného zdravotnického zařízení nejméně po dobu 4 týdnů po podání infuze a vyhledat neprodleně lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou známky nebo příznaky CRS nebo neurologické nežádoucí účinky. V závislosti na závažnosti nežádoucího účinku se musí zvážit monitorování základních životních funkcí a orgánových funkcí.

Sérologické testování

Před odběrem buněk pro výrobu přípravku Tecartus se musí provést screeningové vyšetření na HBV, HCV a HIV (viz bod 4.2).

Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení přípravkem Tecartus nesmí darovat krev, orgány, tkáně ani buňky k transplantaci.

Aktivní lymfom centrální nervové soustavy (CNS)

Nejsou žádné zkušenosti s používáním tohoto léčivého přípravku u pacientů s aktivním lymfomem CNS definovaným jako metastázy v mozku potvrzené zobrazovací metodou. U ALL byli asymptomatictí pacienti s maximem onemocnění CNS-2 (definovaným jako počet bílých krvinek $< 5/\mu\text{l}$ v mozkomíšním moku s přítomností lymfoblastů) bez klinicky zjevných neurologických změn léčení přípravkem Tecartus, nicméně údaje u této populace jsou omezené. U těchto populací proto nebyl poměr přínosů a rizik přípravku Tecartus stanoven.

Souběžné onemocnění

Pacienti s anamnézou poruchy CNS nebo aktivní poruchou CNS nebo nedostatečnou funkcí ledvin, jater, plic nebo srdce byli ze studií vyloučeni. Je pravděpodobné, že tito pacienti budou náchylnější k následkům nežádoucích účinků popsanych níže a vyžadují zvláštní pozornost.

Syndrom z uvolnění cytokinů

Téměř u všech pacientů se vyskytl určitý stupeň CRS. Při léčbě přípravkem Tecartus byl pozorován závažný CRS, který může být fatální, s mediánem doby do nástupu 3 dny (rozmezí: 1 až 13 dnů). Pacienty je nutné pečlivě sledovat, zda nevykazují známky nebo příznaky těchto nežádoucích účinků, jako je vysoká horečka, hypotenze, hypoxie, zimnice, tachykardie a bolest hlavy (viz bod 4.8). CRS se musí léčit na základě úvahy lékaře podle klinických příznaků pacienta a podle algoritmu léčby CRS uvedeného v tabulce 1.

Diagnóza CRS vyžaduje vyloučení alternativních příčin systémové zánětlivé odpovědi, včetně infekce.

Léčba syndromu z uvolnění cytokinů spojeného s přípravkem Tecartus

Na pracovišti musí být alespoň 1 dávka tocilizumabu, inhibitoru receptoru pro interleukin-6 (IL-6), pro každého pacienta a musí být k dispozici pro podání před infuzí přípravku Tecartus. Kvalifikované zdravotnické zařízení musí mít přístup k další dávce tocilizumabu do 8 hodin od podání každé předcházející dávky. Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu jeho

výpadku na trhu, což je uvedeno v přehledu výpadků léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí mít dané zdravotnické zařízení k dispozici místo tocilizumabu jinou vhodnou dostupnou léčbu CRS.

Existují léčebné postupy ke zmírnění některých příznaků CRS u pacientů léčených přípravkem Tecartus. Patří sem podání tocilizumabu nebo tocilizumabu a kortikosteroidů, jak je shrnuto v tabulce 1. Pacienti, u kterých dojde k CRS stupně 2 nebo vyššího (např. hypotenze nereagující na podání tekutin nebo hypoxie vyžadující podání kyslíku), musí být monitorováni s použitím kontinuálního telemetrického sledování srdeční činnosti a pulzní oxymetrie. U pacientů, u kterých dojde k závažnému CRS, zvažte provedení echokardiogramu pro posouzení srdeční funkce. U závažného nebo život ohrožujícího CRS zvažte podpůrnou terapii na jednotce intenzivní péče.

Je známo, že CRS je spojen s dysfunkcí cílových orgánů (např. játra, ledviny, srdce a plíce). Kromě toho může při CRS dojít ke zhoršení stávajících orgánových patologií. Pacienti s klinicky významnou poruchou srdeční funkce musí být léčeni podle postupů platných pro intenzivní péči a musí být zvažena příslušná opatření, například echokardiografie. V některých případech se může při vzniku CRS vyskytnout syndrom aktivace makrofágů (MAS) a hemofagocytární lymfohistiocytóza (HLH).

U pacientů se závažným nebo na léčbu nereagujícím CRS se musí zvážit vyšetření na hemofagocytární lymfohistiocytózu/syndrom aktivace makrofágů (HLH/MAS).

Buňky obsažené v přípravku Tecartus po podání tocilizumabu a kortikosteroidů nadále expandují a perzistují. Při léčbě CRS souvisejícího s podáním přípravku Tecartus se nedoporučuje použití antagonistů tumor nekrotizujícího faktoru (TNF).

Tabulka 1: Stupně CRS a pokyny k jeho léčbě

Stupeň CRS (a)	Tocilizumab	Kortikosteroidy
Stupeň 1 Příznaky vyžadují pouze symptomatickou léčbu (např. horečka, nauzea, únava, bolest hlavy, myalgie, malátnost).	Pokud nedojde ke zlepšení po 24 hodinách, podávejte tocilizumab 8 mg/kg intravenózně po dobu 1 hodiny (nesmí přesáhnout 800 mg).	N/A
Stupeň 2 Příznaky vyžadují středně intenzivní intervenci a reagují na ni. Potřeba kyslíku menší než 40 % FiO ₂ nebo hypotenze reagující na podání tekutin či nízké dávky jednoho vazopresoru nebo orgánová toxicita stupně 2 (b).	Podávejte tocilizumab (c) 8 mg/kg intravenózně po dobu 1 hodiny (nesmí přesáhnout 800 mg). Opakujte podávání tocilizumabu každých 8 hodin podle potřeby, pokud stav nereaguje na intravenózní podávání tekutin nebo zvýšení přísunu doplňkového kyslíku. Omezte na maximální množství 3 dávky během 24hodinového období; maximálně celkem 4 dávky, pokud nedojde ke klinickému zlepšení známek a příznaků CRS, nebo pokud nedojde k žádné reakci na druhou dávku nebo další dávky tocilizumabu, zvažte alternativní opatření k léčbě CRS. Pokud nastane zlepšení, tocilizumab vysaďte.	Pokud nedojde ke zlepšení do 24 hodin od zahájení podávání tocilizumabu, postupujte podle pokynů platných pro stupeň 3. Pokud ke zlepšení dojde, postupně snižujte kortikosteroidy a použijte léčbu pro stupeň 1.

Stupeň CRS (a)	Tocilizumab	Kortikosteroidy
Stupeň 3 Příznaky vyžadují agresivní intervenci a reagují na ni. Potřeba kyslíku vyšší nebo rovna 40 % FiO ₂ nebo hypotenze vyžadující vysokou dávku jednoho nebo více vazopresorů, případně orgánová toxicita stupně 3 nebo transaminitida stupně 4.	Podle stupně 2	Podávejte methylprednisolon 1 mg/kg intravenózně dvakrát denně nebo ekvivalentní množství dexametazonu (např. 10 mg intravenózně každých 6 hodin), dokud nenastane zlepšení na stupeň 1, poté postupně snižujte dávku kortikosteroidu. Pokud dojde ke zlepšení, použijte léčbu pro stupeň 2. Pokud nedojde ke zlepšení, použijte léčbu pro stupeň 4.
Stupeň 4 Život ohrožující příznaky. Je nezbytná ventilační podpora nebo kontinuální venovenózní hemodialýza, případně nastala orgánová toxicita stupně 4 (s výjimkou transaminitidy).	Podle stupně 2	Podávejte methylprednisolon 1000 mg intravenózně denně po dobu 3 dnů. Pokud dojde ke zlepšení, postupně snižujte dávku kortikosteroidu a použijte léčbu pro stupeň 3. Pokud ke zlepšení nedojde, zvažte podání alternativních imunosupresiv.

N/A = není dostupné/neuplatňuje se

(a) Lee et al 2014.

(b) Léčba neurologických nežádoucích účinků viz tabulka 2.

(c) Podrobnosti viz souhrn údajů o přípravku pro tocilizumab.

Neurologické nežádoucí účinky

U pacientů léčených přípravkem Tecartus byly pozorovány závažné neurologické nežádoucí účinky, také známé jako syndrom neurotoxicity spojené s imunitními efektorovými buňkami (ICANS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Medián doby do nástupu po infuzi přípravku Tecartus byl 7 dní (rozmezí: 1 až 262 dnů) (viz bod 4.8).

Pacienti, u kterých se vyskytne neurologická toxicita/ICANS stupně 2 nebo vyššího, musí být monitorováni pomocí kontinuálního telemetrického sledování srdeční činnosti a pulzní oxymetrie. Závažná či život ohrožující neurologická toxicita/ICANS vyžaduje podpůrnou léčbu na jednotce intenzivní péče. Je nutné zvážit podání nesedativních antiepileptik, jak je klinicky indikováno pro nežádoucí účinky stupně 2 či vyššího. Byly vyvinuty algoritmy léčby ke zmírnění neurologických nežádoucích účinků u pacientů léčených přípravkem Tecartus. Patří sem podání tocilizumabu (při současném výskytu CRS) a/nebo kortikosteroidů při středně závažných, závažných nebo život ohrožujících neurologických nežádoucích účincích, jak je shrnuto v tabulce 2.

Tabulka 2: Stupně neurologických nežádoucích účinků/ICANS a pokyny k jejich léčbě

Hodnocení stupně	Souběžný CRS	Bez souběžného CRS
Stupeň 2	Podávejte tocilizumab podle pokynů k léčbě CRS stupně 2 v tabulce 1. Pokud nedojde do 24 hodin po zahájení podávání tocilizumabu ke zlepšení, podávejte dexametazon 10 mg intravenózně každých 6 hodin, dokud stav neklesne na stupeň 1 nebo nižší, pak postupně snižujte dávku kortikosteroidu. Pokud nastane zlepšení, tocilizumab vysaďte. Pokud ke zlepšení stále nedochází, použijte léčbu pro stupeň 3.	Podávejte dexametazon 10 mg intravenózně každých 6 hodin, dokud stav neklesne na stupeň 1 nebo nižší. Pokud dojde ke zlepšení, postupně snižujte kortikosteroidy.
	Zvažte podání nesedativních antiepileptik (např. levetiracetam) za účelem profylaxe záchvatů.	

Hodnocení stupně	Souběžný CRS	Bez souběžného CRS
Stupeň 3	Podávejte tocilizumab podle pokynů k léčbě CRS stupně 2 v tabulce 1. Kromě toho podejte s první dávkou tocilizumabu intravenózně 10 mg dexametazonu a dávku opakujte každých 6 hodin. Pokračujte v podávání dexametazonu, dokud stav neklesne na stupeň 1 nebo nižší, pak postupně snižujte dávku kortikosteroidu. Pokud dojde ke zlepšení, vysadte tocilizumab a použijte léčbu pro stupeň 2. Pokud ke zlepšení stále nedochází, použijte léčbu pro stupeň 4.	Podávejte dexametazon 10 mg intravenózně každých 6 hodin. Pokračujte v podávání dexametazonu, dokud stav neklesne na stupeň 1 nebo nižší, pak postupně snižujte dávku kortikosteroidu. Pokud nedojde ke zlepšení, použijte léčbu pro stupeň 4.
	Zvažte podání nesedativních antiepileptik (např. levetiracetam) za účelem profylaxe záchvatů.	
Stupeň 4	Podávejte tocilizumab podle pokynů k léčbě CRS stupně 2 v tabulce 1. Podejte methylprednisolon 1000 mg intravenózně denně s první dávkou tocilizumabu a pokračujte v podávání methylprednisolonu 1000 mg intravenózně denně další 2 dny. Pokud dojde ke zlepšení, použijte léčbu pro stupeň 3. Pokud ke zlepšení nedojde, zvažte podání alternativních imunosupresiv.	Podávejte methylprednisolon 1000 mg intravenózně denně po dobu 3 dnů. Pokud dojde ke zlepšení, použijte léčbu pro stupeň 3. Pokud nedojde ke zlepšení, zvažte podání alternativních imunosupresiv.
	Zvažte podání nesedativních antiepileptik (např. levetiracetam) za účelem profylaxe záchvatů.	

Infekce a febrilní neutropenie

Při léčbě přípravkem Tecartus byly velmi často pozorovány závažné infekce, které by mohly být život ohrožující (viz bod 4.8).

Pacienti musí být sledováni, zda se u nich neobjevují známky a příznaky infekce před infuzí, během ní a po ní, a mají být náležitým způsobem léčeni. Musí být podána profylaktická antibiotika dle standardních pokynů zdravotnického zařízení.

U pacientů byla po podání infuze přípravku Tecartus pozorována febrilní neutropenie (viz bod 4.8), která se může vyskytovat souběžně s CRS. V případě febrilní neutropenie vyhodnoťte infekci a nasadte léčbu širokospektrými antibiotiky, tekutinami a další podpůrnou léčbu tak, jak je klinicky indikováno.

U imunosuprimovaných pacientů byly hlášeny život ohrožující a fatální oportunní infekce včetně diseminovaných mykotických infekcí a reaktivace viru (např. HHV-6 a progresivní multifokální leukoencefalopatie). S možností těchto infekcí je zapotřebí počítat u pacientů s neurologickými nežádoucími účinky a musí se provést vhodná diagnostická vyšetření.

Reaktivace viru

U pacientů léčených léčivými přípravky cílenými proti B-lymfocytům může dojít k reaktivaci virů, např. reaktivaci viru hepatitidy B (HBV), což by mohlo vést k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí.

Dlouhotrvající cytopenie

U pacientů se mohou po několik týdnů od lymfodepleční chemoterapie a infuze přípravku Tecartus projevovat cytopenie a musí se léčit podle standardních pokynů. Po infuzi přípravku Tecartus se velmi často vyskytovaly dlouhotrvající cytopenie stupně 3 či vyššího a zahrnovaly trombocytopenii,

neutropenii a anemii (viz bod 4.8). Po infuzi přípravku Tecartus se musí sledovat krevní obraz pacienta.

Hypogamaglobulinemie

U pacientů léčených přípravkem Tecartus se může vyskytnout aplazie B-lymfocytů vedoucí k hypogamaglobulinemii. U pacientů léčených přípravkem Tecartus byla velmi často pozorována hypogamaglobulinemie (viz bod 4.8). Hypogamaglobulinemie predisponuje pacienty k infekcím. Po léčbě přípravkem Tecartus je nutné monitorovat hladiny imunoglobulinů, dodržovat preventivní opatření proti infekci, zajistit antibiotickou profylaxi a substituci imunoglobulinu v případě opakovaně se vyskytujících infekcí, přičemž se musí postupovat podle standardních pokynů.

Hypersenzitivní reakce

Závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe mohou být způsobeny v důsledku přítomnosti DMSO nebo zbytkového gentamicinu obsaženého v přípravku Tecartus.

Sekundární malignity, včetně T-buněčného původu

U pacientů léčených přípravkem Tecartus se mohou rozvinout sekundární malignity. Po léčbě hematologických malignit CAR T-buněčnou terapií cílenou na CD19 nebo BCMA byly hlášeny případy sekundárních malignit pocházejících z T-lymfocytů. Malignity z T-lymfocytů, včetně CAR pozitivních malignit, byly hlášeny v průběhu týdnů až několika let po léčbě přípravky s CAR T-lymfocyty cílené na CD19 nebo BCMA. Následky některých případů byly fatální. Pacienti musí být sledováni po celou dobu jejich života z hlediska sekundárních malignit. V případě, že se vyskytne sekundární malignita, kontaktujte společnost a vyžádejte si pokyny k odběru vzorků od pacienta k testování.

Syndrom nádorového rozpadu (TLS)

Příležitostně byl pozorován TLS, který může být závažný. Aby bylo minimalizováno riziko TLS, má být pacientům se zvýšenou hladinou kyseliny močové nebo s vysokou nádorovou zátěží podán před infuzí přípravku Tecartus alopurinol nebo alternativní profylaktický přípravek. Známky a příznaky TLS musí být sledovány a příhody léčeny podle standardních pokynů.

Předchozí transplantace kmenových buněk (GvHD)

Nedoporučuje se, aby pacientům, kteří podstoupili alogenní transplantaci kmenových buněk a mají aktivní akutní nebo chronickou GvHD, byla podána léčba přípravkem Tecartus kvůli potenciálnímu riziku zhoršení GvHD.

Předchozí léčba anti-CD19

Přípravek Tecartus se nedoporučuje, pokud u pacienta došlo po předchozí anti-CD-19 léčbě k relapsu s CD19-negativním onemocněním.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 300 mg sodíku v jednom infuzním vaku, což odpovídá 15 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Dlouhodobé následné sledování

Očekává se, že pacienti budou zařazeni do registru, aby bylo možné lépe porozumět dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku Tecartus.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem Tecartus.

Preventivní použití systémových kortikosteroidů může ovlivňovat aktivitu přípravku Tecartus. Preventivní použití systémových kortikosteroidů se proto před podáním infuze nedoporučuje (viz bod 4.2).

Podání kortikosteroidů podle pokynů pro léčbu toxicity neovlivňuje expanzi a perzistenci CAR T-lymfocytů.

Živé vakcíny

Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem Tecartus nebo po ní nebyla studována. Jako preventivní opatření se nedoporučuje vakcinace živými virovými vakcínami po dobu nejméně 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Tecartus a až do zotavení imunitního systému po léčbě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Před zahájením léčby přípravkem Tecartus se u žen ve fertilním věku musí ověřit, zda nejsou těhotné.

Informace o potřebě účinné antikoncepce u pacientů léčených lymfodepleční chemoterapií naleznete v informacích o předepisování lymfodepleční chemoterapie.

Neexistují dostatečné údaje o expozici, aby mohlo být vydáno doporučení ohledně doby používání antikoncepce po léčbě přípravkem Tecartus.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití přípravku Tecartus u těhotných žen. Nebyly provedeny žádné studie reprodukční a vývojové toxicity přípravku Tecartus u zvířat pro určení toho, zda může přípravek způsobit poškození plodu při podávání těhotným ženám (viz bod 5.3).

Není známo, zda může přípravek Tecartus proniknout k plodu. Jestliže transdukované buňky projdou přes placentu, mohou na základě mechanismu jejich účinku způsobit fetální toxicitu, včetně lymfopenie B-lymfocytů. Proto se podávání přípravku Tecartus nedoporučuje těhotným ženám nebo u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Těhotné ženy musí být upozorněny na potenciální rizika pro plod. Těhotenství po léčbě přípravkem Tecartus se musí prodiskutovat s ošetřujícím lékařem.

U novorozenců matek léčených přípravkem Tecartus se musí zvážit vyšetření hladin imunoglobulinů a B-lymfocytů.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Tecartus vylučuje do lidského mateřského mléka nebo zda může kojením proniknout k dítěti. Ženy, které kojí, musí být poučeny o možném riziku pro kojené dítě.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účinku přípravku Tecartus na fertilitu. Účinky na samčí a samičí fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tecartus má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Vzhledem k možnosti výskytu neurologických nežádoucích účinků včetně změny duševního stavu či epileptických záchvatů nesmí pacienti řídit ani obsluhovat těžké nebo potenciálně nebezpečné stroje nejméně 8 týdnů od podání infuze nebo dokud neodezní neurologické nežádoucí účinky.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Lymfom z pláštěvých buněk

Údaje o bezpečnosti v tomto bodě popisují zkušenosti s expozicí přípravku Tecartus ve studii fáze 2 ZUMA-2, v níž celkem 82 pacientů s relabujícím/refrakterním MCL dostalo jednorázovou dávku životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů (2×10^6 nebo $0,5 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti) v doporučené dávce, která byla založena na tělesné hmotnosti.

Nejvýznamnějšími a často se vyskytujícími nežádoucími účinky byly CRS (91 %), infekce (55 %) a encefalopatie (51 %).

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 56 % pacientů. Nejčastější závažné nežádoucí účinky zahrnovaly encefalopatii (26 %), infekce (28 %) a syndrom z uvolnění cytokinů (15 %).

Nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyššího byly hlášeny u 67 % pacientů. Nejčastější nehematologické nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyššího zahrnovaly infekce (34 %) a encefalopatii (24 %). Nejčastější hematologické nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyššího zahrnovaly neutropenii (99 %), leukopenii (98 %), lymfopenii (96 %), trombocytopenii (65 %) a anemii (56 %).

Akutní lymfoblastická leukemie

Údaje o bezpečnosti v tomto bodě popisují zkušenosti s expozicí přípravku Tecartus ve studii fáze 1/2 ZUMA-3, v níž celkem 100 pacientů s relabující/refrakterní ALL z prekursorů B-lymfocytů dostalo jednorázovou dávku životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 nebo 2×10^6 anti-CD19 CAR T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti) v doporučené dávce, která byla založena na tělesné hmotnosti.

Nejvýznamnějšími a nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky byly CRS (91 %), encefalopatie (57 %) a infekce (41 %).

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 70 % pacientů. Nejčastější závažné nežádoucí účinky zahrnovaly CRS (25 %), infekce (22 %) a encefalopatii (21 %).

Nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyššího byly hlášeny u 76 % pacientů. Nejčastější nehematologické nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyššího zahrnovaly infekce (27 %), CRS (25 %) a encefalopatii (22 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky popsané v tomto bodě byly zjištěny u celkem 182 pacientů vystavených působení přípravku Tecartus ve dvou multicentrických pivotních klinických studiích, ve studii ZUMA-2 (n = 82) a ve studii ZUMA-3 (n = 100). Tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky zjištěné u přípravku Tecartus

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace		
	Velmi časté	Infekce způsobené blíže neurčenými patogeny Bakteriální infekce Mykotické infekce Virové infekce
Poruchy krve a lymfatického systému		
	Velmi časté	Leukopenie ^a Neutropenie ^a Lymfopenie ^a Trombocytopenie ^a Anemie ^a Febrilní neutropenie
	Časté	Koagulopatie
Poruchy imunitního systému		
	Velmi časté	Syndrom z uvolnění cytokinů ^b Hypogamaglobulinemie
	Časté	Hypersenzitivita Hemofagocytární lymfohistiocytóza
Poruchy metabolismu a výživy		
	Velmi časté	Hypofosfatemie ^a Snížená chuť k jídlu Hypomagnezemie Hyperglykemie ^a
	Časté	Hypoalbuminemie ^a Dehydratace
Psychiatrické poruchy		
	Velmi časté	Delirium Úzkost Nespavost
Poruchy nervového systému		
	Velmi časté	Encefalopatie Třes Bolest hlavy Syndrom neurotoxicity spojené s imunitními efektorovými buňkami (ICANS) ^{b, c} Afázie Závrať Neuropatie
	Časté	Epileptický záchvat Ataxie Zvýšený intrakraniální tlak
Srdeční poruchy		
	Velmi časté	Tachykardie Bradykardie
	Časté	Neventrikulární arytmie
Cévní poruchy		
	Velmi časté	Hypotenze Hypertenze Krvácení
	Časté	Trombóza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
	Velmi časté	Kašel Dyspnoe Pleurální výpotek Hypoxie
	Časté	Respirační selhání Plicní edém

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Gastrointestinální poruchy		
	Velmi časté	Nauzea Průjem Zácpa Bolest břicha Zvracení Bolest úst
	Časté	Sucho v ústech Dysfagie
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
	Velmi časté	Vyrážka Kožní porucha
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest Motorická dysfunkce
Poruchy ledvin a močových cest		
	Velmi časté	Renální insuficience
	Časté	Snížený výdej moči
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
	Velmi časté	Edém Únava Pyrexie Bolest Zimnice
	Časté	Reakce spojená s infuzí
Poruchy oka		
	Časté	Postižení zraku
Vyšetření		
	Velmi časté	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy ^a Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi ^a Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy ^a Hypokalcemie ^a Hyponatremie ^a Zvýšená hladina přímého bilirubinu ^a Hypokalemie ^a
	Časté	Zvýšená hladina bilirubinu ^a
V tabulce 3 jsou uvedeny pouze cytopenie, které měly (i) nové klinické následky nebo došlo k jejich zhoršení nebo (ii) vyžadovaly léčbu, případně (iii) si vyžádaly úpravu léčby. ^a Frekvence vychází z laboratorního parametru stupně 3 nebo vyšších. ^b Viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků. ^c Frekvence ICANS byla stanovena podle příhod hlášených po uvedení přípravku na trh. Datum ukončení sběru údajů ZUMA-2: 24. července 2021; datum ukončení sběru údajů ZUMA-3: 23. července 2021		

Popis vybraných nežádoucích účinků ze studií ZUMA-2 a ZUMA-3 (n = 182) a z hlášení po uvedení přípravku na trh

Syndrom z uvolnění cytokinů

CRS se vyskytl u 91 % pacientů. U dvaceti procent (20 %) pacientů došlo k výskytu CRS stupně 3 nebo vyššího (závažný nebo život ohrožující). Medián doby do nástupu byl 3 dny (rozmezí: 1 až 13 dnů) a medián trvání byl 9 dnů (rozmezí: 1 až 63 dnů). Devadesát sedm procent (97 %) pacientů se z CRS zotavilo.

Nejčastějšími známkami nebo příznaky spojenými s CRS u pacientů, u nichž došlo ke vzniku CRS, byly pyrexie (94 %), hypotenze (64 %), hypoxie (32 %), zimnice (31 %), tachykardie (27 %), sinusová tachykardie (23 %), bolest hlavy (22 %), únava (16 %) a nauzea (13 %). Závažné nežádoucí účinky, které mohou být spojeny s CRS, zahrnovaly hypotenzi (22 %), pyrexii (15 %), hypoxii (9 %), tachykardii (3 %), dyspnoi (2 %) a sinusovou tachykardii (2 %). Pokyny pro monitorování a léčbu naleznete v bodě 4.4.

Neurologické nežádoucí účinky

Neurologické nežádoucí účinky se vyskytly u 69 % pacientů. U třiceti dvou procent (32 %) pacientů došlo k nežádoucím účinkům stupně 3 nebo vyššího (závažné nebo život ohrožující). Medián doby do nástupu byl 7 dnů (rozmezí: 1 až 262 dnů). Z neurologických nežádoucích účinků se zotavilo 113 ze 125 pacientů (90,4 %), přičemž medián doby trvání byl 12 dnů (rozmezí: 1 až 708 dnů). U tří pacientů docházelo k neurologickým nežádoucím účinkům v době úmrtí, včetně jednoho pacienta s hlášeným nežádoucím účinkem závažné encefalopatie a jiného pacienta s hlášeným nežádoucím účinkem závažného stavu zmatenosti. Zbývající nevyřešené neurologické nežádoucí účinky byly stupně 2. Devadesát tři procent všech léčených pacientů utrpělo první CRS nebo neurologický nežádoucí účinek během prvních 7 dnů po infuzi přípravku Tecartus.

Nejčastější neurologické nežádoucí účinky včetně ICANS představovaly třes (32 %), stav zmatenosti (27 %), encefalopatii (27 %), afázii (21 %) a agitovanost (11 %). U pacientů, jimž byl podáván přípravek Tecartus, se vyskytly závažné nežádoucí účinky včetně encefalopatie (15 %), afázie (6 %), stavu zmatenosti (5 %) a závažných případů otoku mozku, které mohou být fatální. Pokyny pro monitorování a léčbu naleznete v bodě 4.4.

Febrilní neutropenie a infekce

Febrilní neutropenie byla po podání infuze přípravku Tecartus zjištěna u 12 % pacientů. Infekce se vyskytly u 87 ze 182 pacientů léčených přípravkem Tecartus ve studiích ZUMA-2 a ZUMA-3. Infekce stupně 3 nebo vyššího (závažné, život ohrožující nebo fatální) se vyskytly u 30 % pacientů včetně infekcí nespecifikovanými patogeny, bakteriemi, plísněmi a viry u 23 %, 8 %, 2 % resp. 4 % pacientů. Pokyny pro monitorování a léčbu naleznete v bodě 4.4.

Dlouhotrvající cytopenie

Cytopenie jsou velmi časté po předchozí lymfodepleční chemoterapii a léčbě přípravkem Tecartus.

Dlouhotrvající cytopenie (přetrvávající či začínající ve 30. dni či později) stupně 3 nebo vyššího se objevily u 48 % pacientů a zahrnovaly neutropenii (34 %), trombocytopenii (27 %) a anemii (15 %). Pokyny pro léčbu naleznete v bodě 4.4.

Hypogamaglobulinemie

Hypogamaglobulinemie se vyskytla u 12 % pacientů. Hypogamaglobulinemie stupně 3 nebo vyššího se vyskytla u 1 % pacientů. Pokyny pro léčbu naleznete v bodě 4.4.

Imunogenita

Imunogenita přípravku Tecartus byla hodnocena pomocí enzymové imunoanalýzy na imunosorbentech (ELISA) pro detekci vazebných protilátek proti FMC63, původní protilátce anti-CD19 CAR. K dnešnímu dni nebyla u pacientů s MCL pozorována žádná imunogenita protilátek T-lymfocytů anti-CD19 CAR. Na základě výchozí screeningové analýzy bylo 17 testovaných pacientů v kterémkoli časovém bodě studie ZUMA-2 pozitivních na protilátky, ovšem potvrzující ortogonální analýza na buněčné bázi prokázala, že všech 17 pacientů ve studii ZUMA-2 mělo negativní test na protilátky ve všech testovaných časových bodech. Na základě výchozí screeningové analýzy mělo 16 pacientů v kterémkoli časovém bodě studie ZUMA-3 pozitivní test na protilátky. Z pacientů s hodnotitelnými vzorky při konfirmačním testování byla u dvou pacientů potvrzena pozitivita na protilátky po léčbě. Jeden ze dvou pacientů měl potvrzený pozitivní výsledek testu na protilátky v 6. měsíci. Druhý pacient měl potvrzený pozitivní výsledek testu na protilátky po opakované léčbě ve 28. dnu a 3. měsíci. Nejsou žádné důkazy o tom, že u těchto pacientů došlo ke změně kinetiky počáteční expanze, funkce T-lymfocytů s CAR a perzistence přípravku Tecartus, případně bezpečnosti a účinnosti přípravku Tecartus.

Sekundární malignity

Po léčbě jinými přípravky obsahujícími CAR T-lymfocyty byly hlášeny případy následujících nežádoucích účinků, které se mohou vyskytnout také po léčbě přípravkem Tecartus: sekundární malignita T-buněčného původu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Neexistují žádné údaje ohledně příznaků předávkování přípravkem Tecartus.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, antineoplastická buněčná a genová terapie, ATC kód: L01XL06.

Mechanismus účinku

Přípravek Tecartus, imunoterapeutický přípravek vytvořený z geneticky modifikovaných autologních T-lymfocytů cílených na CD19, se váže na nádorové buňky exprimující CD19 a normální B-lymfocyty. Po spojení anti-CD19 CAR T-lymfocytů s cílovými buňkami exprimujícími CD19 aktivují kostimulační doména CD28 a signalizační doména CD3-zeta následné signalizační kaskády, což vede u T-lymfocytů k aktivaci, proliferaci, získání efektorových funkcí a sekreci zánětlivých cytokinů a chemokinů. Tento sled dějů vede k usmrcení buněk exprimujících CD19.

Farmakodynamické účinky

Ve studii ZUMA-2 i ve studii ZUMA-3 byly hodnoceny farmakodynamické odpovědi po podání infuze přípravku Tecartus po dobu 4 týdnů prostřednictvím měření přechodného zvýšení cytokinů, chemokinů a jiných molekul v krvi. Byly analyzovány hladiny cytokinů a chemokinů, jako jsou IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , interferon gama (IFN- γ) a alfa receptor IL-2. Maximální zvýšení bylo obecně pozorováno v prvních 8 dnech po infuzi a hladiny se obecně navrátily k výchozím hodnotám během 28 dnů.

Vzhledem k „on-target, off-tumor“ účinku přípravku Tecartus se dá očekávat, že po léčbě může dojít k výskytu aplazie B-lymfocytů.

Translační analýzy provedené za účelem identifikace souvislostí mezi hladinami cytokinů a incidencí CRS nebo neurologických nežádoucích účinků ukázaly, že vyšší hladiny (maximum a AUC v 1. měsíci) několika sérových analytů, včetně IL-6, IL-10 a TNF- α , byly spojeny s neurologickými nežádoucími účinky stupně 3 nebo vyššího a CRS stupně 3 nebo vyššího.

Klinická účinnost a bezpečnost

Relabující nebo refrakterní MCL: ZUMA-2

Účinnost a bezpečnost přípravku Tecartus u dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním MCL, kteří již předtím byli léčeni antracyklinem nebo chemoterapií obsahující bendamustin, protilátku proti CD20, a inhibitory Brutonovy tyrozininázy (BTKi) (ibrutinib nebo akalabrutinib), byla hodnocena v otevřeném multicentrickém jednoramenném klinickém hodnocení fáze 2. U pacientů zařazených do studie rovněž došlo k progresi onemocnění po posledním režimu nebo bylo onemocnění refrakterní na poslední léčbu. Pacienti s aktivními nebo závažnými infekcemi, po předchozí alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT), s detekovatelnými maligními buňkami v mozkomíšním moku nebo metastázami v mozku a jakýmkoliv lymfomem CNS nebo poruchami CNS v anamnéze byli nezpůsobilí. Ve studii ZUMA-2 bylo zařazeno celkem 74 pacientů (*tj.* podstoupilo leukaferézu) a 68 z těchto pacientů bylo léčeno přípravkem Tecartus. Tři pacienti nedostali přípravek Tecartus kvůli

závadě ve výrobě. Dva další pacienti nebyli léčeni kvůli progresi onemocnění (úmrtí) po leukaferéze. Jeden pacient nebyl léčen přípravkem Tecartus po podání lymfodepleční chemoterapie kvůli probíhající aktivní fibrilaci síní. Celkový analyzovaný soubor (full analysis set, FAS) byl definován jako všichni pacienti, kteří podstoupili leukaferézu. Souhrn výchozích charakteristik pacientů uvádí tabulka 4.

Tabulka 4: Souhrn výchozích charakteristik pro studii ZUMA-2

Kategorie	Všichni, jimž byla provedena leukaferéza (FAS) (n = 74)
<i>Věk (roky)</i>	
Medián (min., max.)	65 (38; 79)
≥ 65	58 %
Mužské pohlaví	84 %
Medián počtu předchozích terapií (min., max.)	3 (1; 5)
<i>Relabující/refrakterní podskupina</i>	
Relabující po auto SCT	42 %
Refrakterní na poslední léčbu MCL	39 %
Relabující po poslední léčbě MCL	19 %
Pacienti s onemocněním IV. stadia	86 %
Pacienti se zasažením kostní dřeně	51 %
<i>Morfologická charakteristika</i>	
Klasický MCL	54 %
Blastoidní MCL	26 %
Jiné	1 %
Není známo	19 %
<i>Podávaná překlenovací léčba</i>	
Ano	38 %
Ne	62 %
<i>Ki-67 IHC podle centrální laboratoře</i>	
N	49
Medián	65 %
Auto SCT = autologní transplantát kmenových buněk; IHC = imunohistochemie; Max. = maximum; MCL = lymfom z pláštěvých buněk; Min. = minimum.	

Přípravek Tecartus byl podáván pacientům ve formě jednorázové intravenózní infuze v cílové dávce 2×10^6 anti-CD19 CAR T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti (maximální povolená dávka: 2×10^8 buněk) po lymfodeplečním chemoterapeutickém režimu zahrnujícím intravenózní podávání cyklofosfamidů 500 mg/m² a intravenózní podávání fludarabinu 30 mg/m², které byly podávány oba 5., 4. a 3. den před léčbou. Překlenovací léčba mezi leukaferézou a lymfodepleční chemoterapií byla povolena pro kontrolu zátěže vyvolané onemocněním.

Pro pacienty léčené přípravkem Tecartus byl medián doby od leukaferézy do uvolnění přípravku 13 dnů (rozmezí: 9 až 20 dnů) a medián doby od leukaferézy do infuze přípravku Tecartus byl 27 dnů (rozmezí: 19 až 74 dnů s výjimkou jedné extrémní hodnoty 134 dnů). Medián velikosti dávky byl $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti. Všichni pacienti dostali infuzi přípravku Tecartus v den 0 a byli hospitalizováni minimálně do dne 7.

Primárním cílovým parametrem byla míra objektivní odpovědi (ORR) stanovená podle kritérií Lugano 2014 nezávislým posuzovacím výborem. Sekundární cílové parametry zahrnovaly dobu trvání odpovědi (DOR), celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS) a závažnost nežádoucích příhod.

Pro primární analýzu byl soubor analýzy definován a priori a obsahoval prvních 60 pacientů léčených přípravkem Tecartus, kteří byli hodnoceni z hlediska odpovědi za 6 měsíců po hodnocení onemocnění v týdnu 4 od infuze přípravku Tecartus. V tomto analyzovaném souboru 60 pacientů bylo ORR 93 %

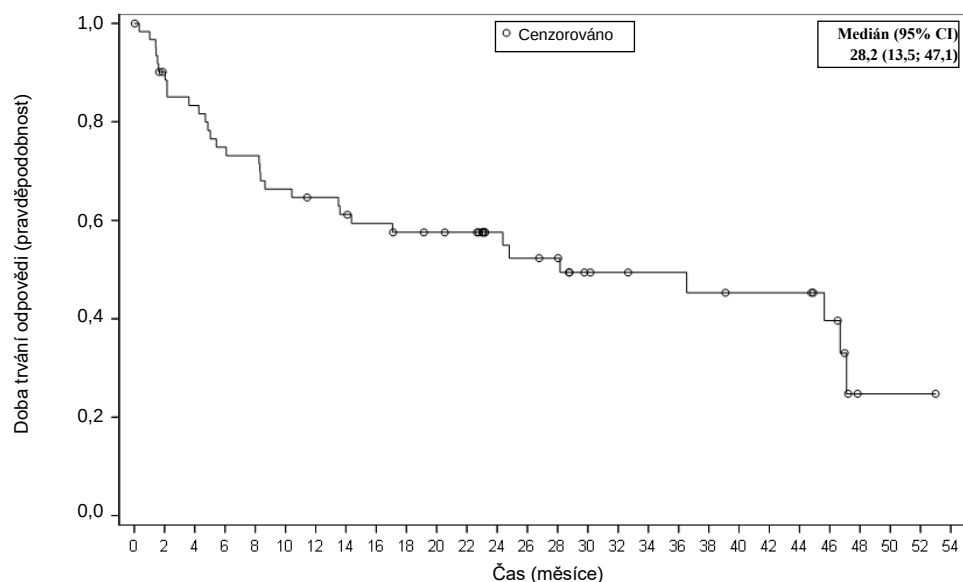
s mírou CR 67 %. ORR byla významně vyšší než předem stanovená historická míra kontroly 25 % s jednostrannou hladinou významnosti 0,025 ($p < 0,0001$).

Aktualizované analýzy účinnosti po 24 měsících sledování byly provedeny na základě modifikovaného analyzovaného souboru s léčebným záměrem (mITT), který zahrnoval 68 pacientů léčených přípravkem Tecartus. V analýze 24měsíčního sledování byl výskyt ORR u 68 pacientů v analyzovaném souboru mITT 91 % a výskyt CR 68 %.

Výsledky FAS z primární analýzy i z analýzy 24měsíčního sledování jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Souhrn výsledků účinnosti pro studii ZUMA-2

Kategorie	Všichni, jimž byla provedena leukaferéza ^a (FAS) (n = 74)	
	Primární analýza	24měsíční sledování
Výskyt objektivní odpovědi (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]
Doba trvání odpovědi (DOR)^b		
Medián v měsících [95% CI]	NR [10,4; NE]	28,2 (13,5; 47,1)
Rozmezí ^c v měsících	0,0+; 35,0+	0,0+; 53,0+
Průběžné odpovědi, CR+PR, CR, n (%) ^d	32 (43 %), 30 (41 %)	25 (34 %), 25 (34 %)
Přežití bez progresse		
Medián, měsíce [95% CI]	16,2 [9,9; NE]	24,0 (10,1; 48,2)
Celkové přežití		
Medián, měsíce [95% CI]	NR [24,6; NE]	47,4 (24,6; NE)
OS po 6 měsících (%) [95% CI]	83,6 [72,9; 90,3]	83,6 [72,9; 90,3]
OS po 12 měsících (%) [95% CI]	76,6 [65,1; 84,8]	76,7 [65,3; 84,8]
OS po 24 měsících (%) [95% CI]	66,5 [52,8; 77,1]	63,0 [50,9; 70,3]
OS po 30 měsících (%) [95% CI]	Neuplatňuje se	56,2 (44,1; 66,7)
OS po 36 měsících (%) [95% CI]	Neuplatňuje se	53,9 (41,5; 64,8)
OS po 54 měsících (%) [95% CI]	Neuplatňuje se	38,7 (24,8; 52,4)
Medián následného sledování v měsících (min., max.)	16,8 [7,2; 37,6]	36,6 (27,3; 57,0)
CI = interval spolehlivosti; CR = úplná remise; FAS = celkový analyzovaný soubor; NE = nelze odhadnout; NR = nedosaženo; OS = celkové přežití; PR = částečná remise.		
a Ze 74 pacientů, kteří byli zařazení (tj. podstoupili leukaferézu) 69 pacientů dostalo lymfodepleční chemoterapii a 68 pacientů dostalo přípravek Tecartus.		
b Mezi všemi respondéry. DOR se měří ode dne první objektivní odpovědi do dne progresse nebo úmrtí.		
c Znaménko + označuje cenzorovanou hodnotu.		
d V den ukončení sběru údajů. Procenta se vypočítají tak, že se celkový počet pacientů v analyzovaném souboru použije jako jmenovatel.		

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova DOR ve FAS

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tecartus u všech podskupin pediatrické populace při léčbě MCL (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Relabující nebo refrakterní ALL z prekursorů B-lymfocytů: ZUMA-3

V otevřené multicentrické klinické studii fáze 2 byla hodnocena účinnost a bezpečnost přípravku Tecartus u dospělých pacientů s relabující nebo refrakterní ALL z prekursorů B-lymfocytů. Relabující nebo refrakterní onemocnění bylo definováno jednou z těchto podmínek: primárně refrakterní; první relaps po remisi trvající ≤ 12 měsíců; relabující nebo refrakterní onemocnění po druhé nebo další linii léčby; relabující nebo refrakterní onemocnění po alogenní transplantaci kmenových buněk (allo-SCT) (za podmínky, že transplantace byla provedena ≥ 100 dnů před zařazením, a že po dobu ≤ 4 týdnů před zařazením nebyla podávána imunosupresiva). Ze studie byli vyloučeni pacienti s aktivními nebo závažnými infekcemi, aktivní reakcí štěpu proti hostiteli a s jakoukoli poruchou CNS v anamnéze. Pacienti s onemocněním CNS-2 bez klinicky zjevných neurologických změn byli způsobilí k účasti. Do studie fáze 2 ZUMA-3 bylo zařazeno celkem 71 pacientů (tj. byla jim provedena leukaferéza) a 55 pacientů bylo léčeno přípravkem Tecartus. Šest pacientů nedostalo přípravek Tecartus v důsledku chyby při výrobě. Osm dalších pacientů nebylo léčeno, hlavně kvůli nežádoucím účinkům po leukaferéze. Dva pacienti, jimž byla provedena leukaferéza a podána lymfodepleční chemoterapie, nebyli léčeni přípravkem Tecartus; u jednoho pacienta došlo k bakteriemi a neutropenické horečce a druhý pacient po lymfodepleční chemoterapii nesplňoval kritéria způsobilosti. Skupina FAS zahrnovala všechny pacienty, kterým byla provedena leukaferéza, a analýza souboru s modifikovaným záměrem léčit (mITT) zahrnovala všechny pacienty, kterým byla provedena leukaferéza a kteří byli léčeni přípravkem Tecartus ve fázi 2. Souhrn výchozích charakteristik pacientů je uveden v tabulce 6.

Tabulka 6: Souhrn výchozích charakteristik ve studii fáze 2 ZUMA-3

Kategorie	Všichni s provedenou leukaferézou (FAS) (n = 71)	Všichni léčeni (mITT) (n = 55)
<i>Věk (roky)</i>		
Medián (min., max.)	44 (19 až 84)	40 (19 až 84)
Mužské pohlaví	58 %	60 %
Běloši	72 %	67 %
Primárně refrakterní onemocnění	30 %	33 %
Relabující/refrakterní onemocnění po ≥ 2 liniích léčby	76 %	78 %

Kategorie	Všichni s provedenou leukaferézou (FAS) (n = 71)	Všichni léčení (mITT) (n = 55)
První relaps, pokud první remise trvala ≤ 12 měsíců	28 %	29 %
<i>Počet linií předchozí léčby</i>		
Medián (min., max.)	2 (1 až 8)	2 (1 až 8)
≥ 3	48 %	47 %
<i>Předchozí léčba</i>		
Allo-SCT	39 %	42 %
Blinatumomab	46 %	45 %
Inotuzumab	23 %	22 %
Filadelfský chromozom (Ph ⁺)	27 %	27 %
Allo-SCT = alogenní transplantace kmenových buněk; Max. = maximum; Min. = minimum		

Po lymfodepleční chemoterapii byl přípravek Tecartus podán pacientům v jednorázové intravenózní infuzi s cílovou dávkou 1×10^6 anti-CD19 CAR T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti (maximální povolená dávka: 1×10^8 buněk). Lymfodepleční režim sestával z intravenózně podávaného cyklofosfamidu 900 mg/m² po dobu 60 minut 2. den před infuzí přípravku Tecartus a intravenózně podávaného fludarabinu 25 mg/m² po dobu 30 minut 4., 3. a 2. den před infuzí přípravku Tecartus. Z 55 pacientů, kteří dostali přípravek Tecartus, 51 pacientů dostalo ke kontrole zátěže onemocněním překlenovací léčbu mezi leukaferézou a lymfodepleční chemoterapií.

Medián doby od leukaferézy do podání přípravku byl 16 dnů (rozmezí: 11 až 42 dnů) a medián doby od leukaferézy do infuze přípravku Tecartus byl 29 dnů (rozmezí: 20 až 60 dnů). Medián dávky byl $1,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti. Všichni pacienti dostali infuzi přípravku Tecartus v den 0 a byli hospitalizováni minimálně do dne 7.

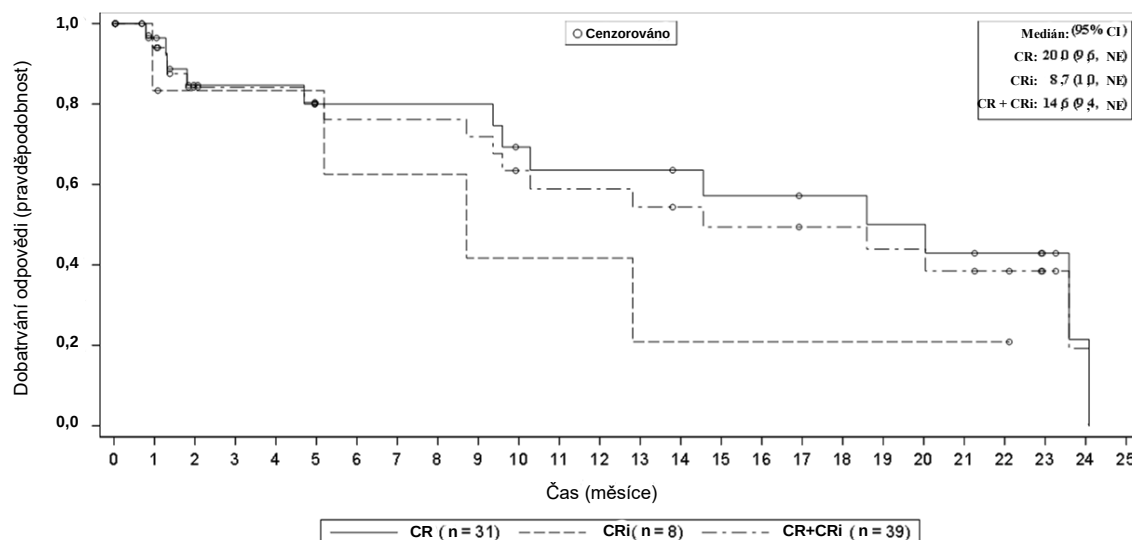
Primárním cílovým parametrem byla u pacientů léčených přípravkem Tecartus celková míra kompletní remise (OCR) (kompletní remise [CR] + kompletní remise s neúplným hematologickým zotavením [CRi]) podle posouzení nezávislým hodnotitelem. U 55 pacientů léčených přípravkem Tecartus (mITT) byla míra OCR 70,9 % a míra CR 56,4 % (tabulka 7), významně vyšší než předem specifikovaná kontrolní míra 40 %. U 39 pacientů, kteří dosáhli CR nebo CRi, byl medián doby do odpovědi 1,1 měsíce (rozmezí: 0,85 až 2,99 měsíce).

Všichni léčení pacienti mohli být sledováni po dobu ≥ 18 měsíců s mediánem doby sledování 20,5 měsíce (95% CI: 0,3; 32,6 měsíce) a mediánem doby sledování OS 24,0 měsíců (95% CI: 23,3; 24,6).

Tabulka 7: Souhrn výsledků účinnosti ve studii fáze 2 ZUMA-3

	FAS n = 71	mITT ^a n = 55
Výskyt OCR (CR + CRi) n (%) [95% CI]	39 (54,9) [43; 67]	39 (70,9) [57,0; 82,0]
Výskyt CR, n (%) [95% CI]	31 (43,7) [32; 56]	31 (56,4) [42,0; 70,0]
Výskyt negativity minimální reziduální nemoci (MRD) u pacientů s OCR (CR nebo CRi), n (%)	n = 39 38 (97 %)	n = 39 38 (97 %)
Doba trvání remise, medián v měsících [95% CI] ^b Rozmezí mediánu v měsících	14,6 [9,4; NE] ^c (0,03+; 24,08+)	14,6 [9,4; NE] ^c (0,03+; 24,08+)
CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní remise; NE = nelze odhadnout		
a Ze 71 zařazených pacientů (kterým byla provedena leukaferéza) dostalo 57 pacientů přípravou chemoterapii a 55 pacientů dostalo přípravek Tecartus.		
b Pacienti byli cenzorováni při posledním hodnotitelném posouzení onemocnění před zahájením nové protinádorové léčby (vyjma opětovného zahájení podávání inhibitoru tyrozin kinázy) nebo allo-SCT, aby byl vyloučen jakýkoli vliv, který by nová léčba mohla mít na DOR a mohla by tak ovlivnit hodnocení vlivu přípravku KTE-X19. Výsledky analýz necenzorovaných na následnou allo-SCT nebo na zahájení nové protinádorové léčby byly shodné s analýzami, které byly na příhody cenzorovány.		
c Doba trvání remise byla definována pouze u pacientů, kteří dosáhli OCR, proto byly výsledky ve FAS a mITT stejné.		

Obrázek 2: DOR podle Kaplana-Meiera ve skupině s analýzou mITT^a



a DOR byla definována pouze u pacientů, kteří dosáhli OCR, proto byly výsledky ve FAS a mITT stejné.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tecartus u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s ALL z B-lymfocytů a rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tecartus při léčbě ALL u pediatrické populace s tělesnou hmotností nižší než 6 kg. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech v patientské populaci s MCL i s ALL. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Buněčná kinetika

Lymfom z plášťových buněk

Po infuzi 2×10^6 anti-CD19 CAR T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti přípravku Tecartus ve studii ZUMA-2 vykazovaly anti-CD19 CAR T-lymfocyty rychlou expanzi následovanou poklesem téměř na výchozí úroveň do 3 měsíců. Maximální hladiny anti-CD19 CAR T-lymfocytů se objevily během prvních 7 až 15 dnů po infuzi.

U pacientů s MCL koreloval počet anti-CD19 CAR T-lymfocytů v krvi s objektivní odpovědí (CR nebo PR) (tabulka 8).

Tabulka 8: Souhrn farmakokinetiky brexukabtagenu autoleucelu ve studii ZUMA-2

Počet anti-CD19 CAR T-lymfocytů	Respondéři (CR nebo PR) (n = 63)	Non-respondéři (n = 5)	p-hodnota
Maximum (buněk/μl) Medián (min., max.), n	97,52 [0,24; 2 589,47], 62	0,39 [0,16; 22,02], 5	0,0020
AUC₀₋₂₈ (buněk/μl·den) Medián (min., max.), n	1 386,28 [3,83 až 2,77 × 10 ⁴], 62	5,51 [1,81; 293,86], 5	0,0013

p-hodnota je vypočítána pomocí Wilcoxonova testu

Medián maximálních hodnot anti-CD19 CAR T-lymfocytů byl 74,08 buněk/μl u pacientů s MCL ve věku ≥ 65 let (n = 39) a 112,45 buněk/μl u pacientů s MCL ve věku < 65 let (n = 28). Medián hodnot AUC anti-CD19 CAR T-lymfocytů byl 876,48 buněk/μl·den u pacientů s MCL ve věku ≥ 65 let a 1 640,21 buněk/μl·den u pacientů s MCL ve věku < 65 let.

Akutní lymfoblastická leukemie

Po infuzi cílové dávky 1×10^6 anti-CD19 CAR T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti přípravku Tecartus ve studii ZUMA-3 (fáze 2) vykazovaly anti-CD19 CAR T-lymfocyty počáteční rychlou expanzi následovanou poklesem téměř k výchozím hodnotám do 3 měsíců. Medián doby do maximálních hodnot anti-CD19 CAR T-lymfocytů byl do prvních 15 dnů po infuzi přípravku Tecartus.

Souhrn farmakokinetiky přípravku Tecartus v průběhu času na základě centrálního posouzení podle celkové odpovědi je uveden v tabulce 9.

Tabulka 9: Souhrn farmakokinetiky brexukabtagenu autoleucelu ve studii fáze 2 ZUMA-3

Počet anti-CD19 CAR T-lymfocytů	Pacienti s celkovou kompletní remisí (CR/CRi) (n = 39)	Pacienti s nekompletní remisí ^a (n = 16)	p-hodnota
Maximální hodnota (buněk/μl) Medián [min.; max.], n	38,35 [1,31; 1 533,4], 36 ^b	0,49 [0,00; 183,50], 14 ^b	0,0001 ^c
AUC₀₋₂₈ (buněk/μl·den) Medián [min.; max.], n	424,03 [14,12 až 19 390,42], 36 ^b	4,12 [0,00; 642,25], 14 ^b	0,0001 ^c

a U tří z 39 pacientů, kteří dosáhli CR nebo CRi, a u 2 ze 16 pacientů, kteří nedosáhli CR/CRi, nebyly k dispozici žádné údaje o anti-CD19 CAR T-lymfocytech při žádné z návštěv po infuzi.

b Nekompletní remise zahrnuje všechny non-CR/CRi pacienty, jejichž odpověď je klasifikována jako nekompletní remise s parciálním hematologickým zotavením, s hypoplastickou nebo aplastickou kostní dřeninou bez blastů (n = 4), s částečnou odpovědí (n = 0), bez odpovědi (n = 9) nebo byli nehodnotitelní (n = 3).

c p-hodnota je vypočítána pomocí Wilcoxonova testu

Medián maximální hodnoty anti-CD19 CAR T-lymfocytů byl 34,8 buněk/μl u pacientů s ALL ve věku ≥ 65 let (n = 8) a 17,4 buněk/μl u pacientů s ALL ve věku < 65 let (n = 47). Medián hodnot AUC anti-CD19 CAR T-lymfocytů byl 425,0 buněk/μl·den u pacientů s ALL ve věku ≥ 65 let a 137,7 buněk/μl·den u pacientů s ALL ve věku < 65 let.

U pacientů s MCL a ALL nemělo pohlaví žádný významný vliv na AUC_{Den 0-28} a C_{max} přípravku Tecartus.

Studie hodnotící přípravek Tecartus u pacientů s poruchou funkce jater a ledvin nebyly provedeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přípravek Tecartus obsahuje geneticky modifikované lidské T-lymfocyty, proto neexistují žádné reprezentativní testy *in vitro*, modely *ex vivo* nebo modely *in vivo*, které by byly schopny přesně definovat toxikologické charakteristiky humánního přípravku. Proto nebyly provedeny tradiční toxikologické studie používané při vývoji léčivých přípravků.

Nebyly provedeny žádné studie karcinogenity nebo genotoxicity.

Nebyly provedeny žádné studie k vyhodnocení účinků léčby na fertilitu, reprodukci a vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Cryostor CS10 (obsahuje DMSO)

Chlorid sodný

Lidský albumin

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

1 rok.

Přípravek Tecartus je stabilní při pokojové teplotě (20-25 °C) po dobu až 3 hodin po rozmrazení. Podávání infuze přípravku Tecartus se však musí zahájit do 30 minut od úplného rozmrazení a celková doba infuze nemá přesáhnout 30 minut.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek Tecartus musí být uchováván zmrazený v plynné fázi kapalného dusíku (≤ -150 °C) a musí zůstat zmrazený, dokud není pacient připraven k léčbě, aby bylo zajištěno, že pacientovi jsou podány životaschopné živé autologní buňky. Rozmrazený přípravek se nesmí znovu zmrazovat.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rozmrazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

Ethylen-vinyl-acetátový kryovak pro uchovávání ve zmrazeném stavu s utěsněnou doplňovací trubicí a dvěma přístupnými porty pro bodec (spike), obsahující přibližně 68 ml disperze buněk.

Každý kryovak pro uchovávání přípravku ve zmrazeném stavu je individuálně zabalen v přepravní kovové kazetě.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ozáření by mohlo vést k inaktivaci přípravku.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek Tecartus musí být v rámci zařízení přepravován v uzavřených, nerozbitných a nepropustných nádobách.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Tecartus, musí přijmout vhodná opatření (používat rukavice a ochranu očí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.

Příprava před podáním

- Ověřte, že totožnost pacienta (ID) je shodná s identifikačními údaji pacienta na kovové kazetě přípravku Tecartus.
- Infuzní vak s přípravkem Tecartus se nesmí vyjmát z kovové kazety, pokud se údaje na štítku kazety určené pro pacienta neshodují s údaji konkrétního pacienta.
- Po ověření ID pacienta vyjměte infuzní vak z kovové kazety.
- Zkontrolujte, zda údaje pacienta na štítku kovové kazety odpovídají údajům na štítku na infuzním vaku.
- Prohlédněte před rozmrazením infuzní vak, zda nedošlo k porušení celistvosti obalu. Pokud je infuzní vak porušený, řiďte se místními předpisy pro nakládání s odpadním materiálem lidského původu (a okamžitě kontaktujte společnost Kite).

Rozmrazení

- Vložte infuzní vak do druhého vaku.
- Přípravek Tecartus rozmrazte při přibližně 37 °C buď ve vodní lázni, nebo metodou rozmrazení za sucha, až v infuzním vaku nebude viditelný žádný led. Obsah infuzního vaku opatrně promíchejte, aby se rozptýlily shluky buněčného materiálu. Pokud v obsahu infuzního vaku zůstávají viditelné buněčné shluky, obsah nadále opatrně míchejte. Malé shluky buněčného materiálu se mají rozptýlit opatrným ručním mícháním. Přípravek Tecartus se nesmí před podáním infuze promývat, odstřeďovat a/nebo resuspendovat v novém médiu. Rozmrazování má trvat přibližně 3 až 5 minut.
- Po rozmrazení je přípravek Tecartus stabilní při pokojové teplotě (20-25 °C) po dobu až 3 hodin. Infuze přípravku Tecartus se však musí zahájit do 30 minut po úplném rozmrazení.

Podání

- Pouze pro autologní jednorázové použití.
- Před infuzí a během období monitorování musí být k dispozici tocilizumab a vybavení pro emergentní péči. Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu jeho výpadku na trhu, což je uvedeno v seznamu výpadků léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí být před podáním infuze k dispozici místo tocilizumabu jiná vhodná dostupná léčba CRS.
- Nesmí se použít leukodepleční filtr.
- Doporučuje se podávání přípravku Tecartus přes centrální žilní vstup.
- Znovu ověřte, že ID pacienta odpovídá identifikačním údajům pacienta uvedeným na infuzním vaku s přípravkem Tecartus.
- Hadičky infuzního setu před infuzí naplňte 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,154 mmol sodíku v ml).
- Celý obsah infuzního vaku s přípravkem Tecartus podejte do 30 minut buď gravitační infuzí, nebo pomocí peristaltické pumpy.
- Během infuze infuzní vak jemně protřepávejte, aby se zabránilo shlukování buněk.
- Po infuzním podání celého obsahu infuzního vaku hadičky propláchněte při stejné infuzní rychlosti 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,154 mmol sodíku v ml), aby bylo zajištěno podání veškeré léčby.

Opatření, která je nutno učinit při likvidaci léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který byl v kontaktu s přípravkem Tecartus (pevný a kapalný odpad), je třeba zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem a zlikvidovat jej v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

Opatření, která je třeba přijmout v případě náhodná expozice

V případě náhodné expozice přípravku Tecartus se musí dodržovat místní pokyny pro zacházení s biologickým materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně byly v kontaktu s přípravkem Tecartus, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/20/1492/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. prosince 2020
Datum posledního prodloužení registrace: 07. prosince 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

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

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Klíčové prvky:

Dostupnost tocilizumabu a získání kvalifikace zdravotnického zařízení

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby nemocnice a jejich přidružená zdravotnická zařízení, která vydávají přípravek Tecartus, měla kvalifikaci v souladu se schváleným kontrolovaným distribučním programem:

- Zajistit, aby byla v daném zařízení pro každého pacienta okamžitě k dispozici jedna dávka tocilizumabu před infuzí přípravku Tecartus. Kvalifikované zdravotnické zařízení musí mít k dispozici další dávku tocilizumabu do 8 hodin od podání každé předcházející dávky. Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu jeho výpadku na trhu, což je uvedeno v přehledu výpadků léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, zajistit, aby v daném zdravotnickém zařízení byla k dispozici místo tocilizumabu jiná vhodná dostupná léčba CRS.
- Zajistit, aby zdravotničtí pracovníci podílející se na léčbě pacienta dokončili edukační program.
- Jako součást kvalifikačního školení na pracovišti zajistit, aby si byli zdravotničtí pracovníci vědomi nutnosti kontaktovat držitele rozhodnutí o registraci o tom, aby v případě vývoje sekundární malignity získali doporučení k odběru a testování vzorku nádoru.

Edukační program – před uvedením přípravku Tecartus na trh v každém členském státě musí držitel rozhodnutí o registraci zajistit schválení obsahu a formátu vzdělávacích materiálů kompetentní národní regulační autoritou.

Edukační program pro zdravotnické pracovníky

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v každém členském státě, ve kterém je přípravek Tecartus uveden na trh, všichni zdravotničtí pracovníci, u kterých se očekává, že budou přípravek Tecartus předepisovat, vydávat a podávat, budou vybaveni materiály s pokyny s cílem:

- Poskytnout důležité informace o studii bezpečnosti a účinnosti přípravku a o nutnosti přispívat poskytováním informací z dlouhodobého sledování pacientů po podání.
- Usnadnit rozpoznání CRS a závažných neurologických nežádoucích účinků včetně ICANS.
- Usnadnit zvládnutí CRS a závažných neurologických nežádoucích účinků včetně ICANS.
- Zajistit odpovídající monitorování CRS a závažných neurologických nežádoucích účinků včetně ICANS.
- Usnadnit poskytování všech relevantních informací pacientům.
- Zajistit odpovídající hlášení nežádoucích účinků.
- Zajistit dostupnost alespoň 1 dávky tocilizumabu pro každého pacienta v daném zařízení před začátkem léčby. Kvalifikované zdravotnické zařízení musí mít přístup k dalším dávkám tocilizumabu do 8 hodin od podání předchozí dávky; ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu jeho výpadku na trhu, což je uvedeno v přehledu výpadků léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, zajistit, aby v daném zdravotnickém zařízení byla k dispozici jiná vhodná dostupná léčba CRS.
- Informovat o riziku sekundární malignity T-buněčného původu.

Edukační program pro pacienty

Informovat pacienty a vysvětlit jim:

- Rizika CRS a závažných neurologických nežádoucích účinků spojených s přípravkem Tecartus.
- Nutnost neprodleně hlásit příznaky svému ošetřujícímu lékaři.
- Nutnost zdržovat se v blízkosti zařízení, ve kterém jim byl podán přípravek Tecartus, po dobu alespoň 4 týdnů po podání infuze přípravku Tecartus.
- Nutnost po celou dobu nosit u sebe kartu pacienta.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Pro další charakterizaci dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti přípravku Tecartus u dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním (r/r) lymfomem plášťových buněk (MCL) a u dospělých pacientů s relabující nebo refrakterní (r/r) akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) držitel rozhodnutí o registraci (MAH) provede prospektivní studii založenou na údajích z registru podle odsouhlaseného protokolu a předloží její výsledky.	MCL: 31. března 2043 ALL: 31. prosince 2042

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a odst. 4 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Pro potvrzení dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti přípravku Tecartus u dospělých pacientů s relabujícím či refrakterním MCL a poměru přínosu/rizika u žen, starších a těžce nemocných pacientů MAH předloží výsledky prospektivní studie zkoumající účinnost a bezpečnost na základě údajů ze stejného registru, který byl použit k charakterizaci dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti přípravku Tecartus, podle odsouhlaseného protokolu.	30. dubna 2027
Pro potvrzení dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti přípravku Tecartus u dospělých pacientů s r/r ALL MAH předloží výsledky z kontrolního sledování v klinické studii ZUMA-3 (část 1 a část 2).	31. března 2025
Pro potvrzení dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti přípravku Tecartus u dospělých pacientů s r/r ALL MAH provede prospektivní observační studii založenou na údajích z registru podle odsouhlaseného protokolu a předloží její výsledky.	31. prosince 2027

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KOVOVÁ KAZETA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tecartus 0,4 – 2×10^8 buněk infuzní disperze
brexucabtagenum autoleucelum (CAR+ životaschopné T-buňky)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Autologní humánní T-buňky transdukované retrovirovým vektorem kódujícím anti-CD19 chimérický antigenní receptor (CAR).
Tento léčivý přípravek obsahuje buňky lidského původu.

Obsahuje: 0,4 až 2×10^8 CAR+ životaschopných T-buněk.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Cryostor CS10 (obsahuje DMSO), lidský albumin, chlorid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

Jeden sterilní vak pro infuzi.

Obsah: přibližně 68 ml disperze buněk.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Neozářujte.

Jemně promíchejte obsah vaku během rozmrazování.

NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

STOP před infuzí ověřte pacientovu identitu.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k intravenóznímu podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze autologní použití.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte zmrazené v plynné fázi kapalného dusíku $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$.
Opakovaně nezmrazujte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro nakládání s materiálem lidského původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1492/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Č.š.:
ID pacienta u společnosti Kite:
Doplňující ID pacienta:
Jméno pacienta:
Datum narození pacienta:
SEC:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INFUZNÍ VAK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Tecartus 0,4 – 2×10^8 buněk infuzní disperze
brexucabtagenum autoleucelum (CAR+ životaschopné T-buňky)
Pouze k intravenóznímu podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Č.š.:
ID pacienta u společnosti Kite:
Doplňující ID pacienta:
Jméno pacienta:
Datum narození pacienta:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Obsah: přibližně 68 ml disperze buněk.

6. JINÉ

Pouze autologní použití.
Ověřte ID pacienta.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Tecartus 0,4 – 2×10^8 buněk infuzní disperze

brexucabtagenum autoleucelum (životaschopné CAR pozitivní T-lymfocyty)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude podán tento přípravek, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Lékař Vám předá kartu pacienta. Pečlivě si ji přečtěte a postupujte podle pokynů, které jsou v ní uvedeny.
- Vždy ukažte kartu pacienta lékaři nebo zdravotní sestře, když je navštívíte nebo když jdete do nemocnice.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tecartus a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Tecartus
3. Jak se přípravek Tecartus podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tecartus uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tecartus a k čemu se používá

Přípravek Tecartus je léčivý přípravek genové terapie k léčbě lymfomu z pláštěvých buněk a akutní lymfoblastické leukemie z B-lymfocytů u dospělých. Používá se k léčbě těchto onemocnění, když u Vás ostatní dostupné léky přestaly účinkovat (relabující nebo refrakterní onemocnění). Léčivý přípravek je vyroben speciálně pro Vás z Vašich bílých krvinek, které byly upraveny, a je znám jako brexucabtagen autoleucel.

Lymfom z pláštěvých buněk a akutní lymfoblastická leukemie z B-lymfocytů jsou nádorová onemocnění části imunitního systému (obranu těla). Postihují typ bílých krvinek nazývaných B-lymfocyty. Jak u lymfomu z pláštěvých buněk, tak u akutní lymfoblastické leukemie z B-lymfocytů, B-lymfocyty nekontrolovaně rostou a hromadí se v lymfatické (mízní) tkáni, kostní dřeni nebo krvi.

Jak přípravek Tecartus působí

Z krve Vám budou odebrány bílé krvinky a geneticky se upraví, aby mohly cílit na rakovinotvorné buňky ve Vašem těle. Po podání přípravku Tecartus ve formě infuze do krve budou upravené bílé krvinky usmrcovat nádorové buňky.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Tecartus

Přípravek Tecartus Vám nesmí být podán:

- Jestliže jste alergický(á) na kteroukoli složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud se domníváte, že můžete být alergický(á), poraďte se se svým lékařem.

- Jestliže nemůžete dostávat lék na snížení počtu bílých krvinek v krvi (*lymfodepleční chemoterapie*) (viz také bod 3, Jak se přípravek Tecartus podává).

Upozornění a opatření

Přípravek Tecartus je vyroben z Vašich vlastních bílých krvinek a musí být podán pouze Vám (*autologní podání*).

U pacientů léčených přípravkem Tecartus se mohou rozvinout nové typy nádorových onemocnění. Po léčbě podobnými léčivými přípravky byly hlášeny případy rozvoje nádorového onemocnění s původem v určitém typu bílých krvinek zvaných T-lymfocyty. Poradte se se svým lékařem, pokud se u Vás objeví jakýkoli nový otok žláz (mízních uzlin) nebo změny kůže, například nová vyrážka nebo bulky.

Vyšetření a kontroly

Než Vám bude přípravek Tecartus podán, Váš lékař:

- Vám vyšetří plíce, srdce, ledviny a krevní tlak.
- Ověří známky infekce nebo zánětu a rozhodne, zda se musíte léčit předtím, než Vám bude přípravek Tecartus podán.
- Vyšetří, zda se Vaše nádorové onemocnění zhoršuje.
- Ověří známky reakce štěpu proti hostiteli, ke které může dojít po transplantaci. K tomu dochází, když transplantované buňky napadnou Vaše tělo a vyvolají příznaky, jako je vyrážka, pocit na zvracení, zvracení, průjem a krev ve stolici.
- Vyšetří Vaši krev na hladinu kyseliny močové v krvi a množství nádorových buněk v krvi. Tím se prokáže, zda je pravděpodobné, že se u Vás rozvine tzv. *syndrom nádorového rozpadu*. Může Vám předepsat léky, které pomáhají předcházet tomuto stavu.
- Ověří, zda máte infekci způsobenou virem hepatitidy typu B, virem hepatitidy typu C nebo virem HIV.
- Ověří, zda jste byl(a) v posledních 6 týdnech očkovan(a) nebo zda se plánujete nechat naočkovat v příštích několika měsících.
- Zkontroluje, zda jste v minulosti dostával(a) léčbu, která je cílená na protein nazývaný CD19.

V některých případech možná nebude možné pokračovat v plánované léčbě přípravkem Tecartus. Pokud bude infuze přípravku Tecartus odložena o více než 2 týdny poté, co jste absolvoval(a) lymfodepleční chemoterapii, možná budete muset dostat více chemoterapie (viz také bod 3, Jak se přípravek Tecartus podává).

Poté, co Vám byl podán přípravek Tecartus

Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru nebo ihned vyhledejte neodkladnou lékařskou pomoc, jestliže se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících stavů:

- Zimnice, extrémní únava, slabost, závrať, bolest hlavy, kašel, dušnost, rychlý nebo nepravidelný srdeční tep, silný pocit na zvracení, zvracení nebo průjem, což mohou být příznaky stavu známého jako *syndrom z uvolnění cytokinů*. Po dobu 3 až 4 týdnů po léčbě přípravkem Tecartus si dvakrát denně měřte teplotu. Pokud budete mít vysokou teplotu, navštivte okamžitě lékaře.
- Záchvaty, třes nebo potíže s mluvením nebo nezřetelná řeč, ztráta vědomí nebo snížená úroveň vědomí, zmatenost a dezorientace, ztráta rovnováhy nebo koordinace.
- Horečka (tj. teplota nad 38 °C), která může být příznakem infekce.
- Extrémní únava, slabost a dušnost, což mohou být příznaky nedostatku červených krvinek.
- Krvácení nebo snadný vznik modřin, což mohou být příznaky nízké hladiny buněk nazývaných krevní destičky.

Pokud se Vás týká kterákoli z výše uvedených možností (nebo si nejste jistý(á)), informujte o tom svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat krevní obraz, protože může dojít ke snížení počtu krvinek a jiných krevních komponent.

Můžete být požádán(a) o zařazení do registru na dobu nejméně 15 let, aby bylo lépe porozuměno dlouhodobé účinnosti přípravku Tecartus.

Nesmíte darovat krev, orgány, tkáně, nebo buňky k transplantaci.

Děti, dospívající a mladí dospělí

Přípravek Tecartus se nesmí používat u dětí a dospívajících mladších 18 let nebo u mladých dospělých mladších 26 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Tecartus

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Než Vám bude přípravek Tecartus podán, informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, zda užíváte jakékoli léky, které oslabují imunitní systém, jako jsou kortikosteroidy, neboť tyto léky mohou narušovat účinek přípravku Tecartus.

Zejména Vám nesmí být podány určité vakcíny, které se nazývají živé vakcíny:

- Během 6 týdnů před podáním krátkého cyklu chemoterapie (zvaného lymfodepleční chemoterapie), který připravuje Vaše tělo na podání buněk obsažených v přípravku Tecartus.
- Během léčby přípravkem Tecartus.
- Po léčbě během zotavování imunitního systému.

Pokud potřebujete jakékoli očkování, poraďte se se svým lékařem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán. Je to proto, že účinky přípravku Tecartus u těhotných či kojících žen nejsou známy a mohou poškodit Váš nenarozený plod nebo Vaše kojené dítě.

- Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná a byla jste léčena přípravkem Tecartus, poraďte se okamžitě se svým lékařem.
- Před zahájením léčby Vám bude proveden těhotenský test. Přípravek Tecartus smí být podán pouze pokud výsledky ukážou, že nejste těhotná.

Pokud Vám byl podán přípravek Tecartus, poraďte se o těhotenství se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Tecartus může způsobovat obtíže, jako je změněné či snížené vědomí, zmatenost a záchvaty (křeče) během 8 týdnů poté, co byl podán.

Neříd'te dopravní prostředky, neobsluhujte stroje ani se nezúčastňujte činností, kde musíte být bdělý(á), nejméně 8 týdnů od léčby přípravkem Tecartus, nebo dokud Vám lékař neoznámí, že jste se plně zotavil(a).

Přípravek Tecartus obsahuje sodík, dimethylsulfoxid (DMSO) a gentamicin

Tento lék obsahuje 300 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jednom infuzním vaku. To odpovídá 15 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. Rovněž obsahuje DMSO a gentamicin, které mohou způsobovat těžké alergické reakce.

3. Jak se přípravek Tecartus podává

Přípravek Tecartus Vám bude vždy podávat zdravotnický pracovník.

- Protože se přípravek Tecartus vyrábí z Vašich vlastních bílých krvinek, budou Vám odebrány buňky pro výrobu Vašeho léčivého přípravku. Lékař Vám odebere určité množství krve pomocí katetru zavedeného do žíly (metoda zvaná *leukaferéza*). Některé z Vašich bílých krvinek budou od krve odděleny a zbytek krve Vám bude vrácen do žíly. To může trvat 3 až 6 hodin a možná bude potřeba tento postup opakovat.
- Vaše bílé krvinky se odešlou do výrobního místa k výrobě Vašeho přípravku Tecartus. Výroba přípravku Tecartus obvykle trvá 2 až 3 týdny, ale tato doba se může lišit.

Další léčivé přípravky, které Vám budou podány před podáním přípravku Tecartus

Několik dnů před podáním přípravku Tecartus Vám bude podána lymfodepleční chemoterapie, která umožní Vaším upraveným bílým krvinkám v přípravku Tecartus, aby se ve Vašem těle po podání léčivého přípravku pomnožily.

Během 30 až 60 minut před podáním přípravku Tecartus možná dostanete další léčivé přípravky. Ty mají pomoci zabránit reakcím na infuzi a horečce. K těmto dalším přípravkům mohou patřit:

- Paracetamol.
- Antihistaminikum (k léčbě alergie), jako je difenhydramin.

Jak se přípravek Tecartus podává

Přípravek Tecartus Vám bude vždy podávat lékař v kvalifikovaném zdravotnickém zařízení.

- Přípravek Tecartus se podává jako jednorázová dávka.
- Lékař nebo zdravotní sestra Vám podá jednorázovou infuzi přípravku Tecartus katetrem umístěným do žíly (*intravenózní infuze*), která bude trvat přibližně 30 minut.
- Přípravek Tecartus je geneticky modifikovanou verzí Vašich bílých krvinek. Zdravotnický pracovník zacházející s přípravkem proto přijme vhodná opatření (použití rukavic a brýlí), aby zabránil možnému přenosu infekčních onemocnění, a bude dodržovat místní pokyny pro zacházení s biologickým materiálem lidského původu ohledně čištění a likvidace jakéhokoli materiálu, který byl s přípravkem v kontaktu.

Po podání přípravku Tecartus

- Musíte se zdržovat v blízkosti nemocnice, jak to s Vámi projednal Váš lékař, a to po dobu nejméně 4 týdnů po podání přípravku Tecartus. Lékař Vám doporučí, abyste se vracel(a) do nemocnice denně po dobu nejméně 7 dnů nebo zůstal(a) v nemocnici jako pacient(ka) a byl(a) hospitalizován(a) po dobu prvních 7 dnů po léčbě přípravkem Tecartus. To proto, aby lékař mohl ověřit, zda je u Vás léčba účinná, a pomoci Vám v případě, že by se u Vás vyskytly jakékoli nežádoucí účinky.

Pokud zmeškáte kteroukoli z návštěv svého lékaře, co nejdříve kontaktujte svého lékaře nebo zdravotnické zařízení a domluvte se na termínu další návštěvy.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nepokoušejte se sám/sama léčit nežádoucí účinky.

Přípravek Tecartus může způsobovat nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo život ohrožující. **Vyhledejte neodkladnou lékařskou pomoc**, pokud se u vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků po infuzi přípravku Tecartus.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 osobu z 10

- Horečka, zimnice, snížený krevní tlak, který může způsobit příznaky, jako je závrať, točení hlavy, tekutina na plicích, které mohou být závažné, a dokonce i smrtelné (všechny příznaky onemocnění nazývaného *syndrom z uvolnění cytokinů*).
- Ztráta vědomí nebo snížená úroveň vědomí, zmatenost nebo ztráta paměti kvůli poruchám funkce mozku, obtíže při mluvení či nezřetelná řeč, mimovolný třes (*tremor*), záchvaty (*křeče*), náhlá zmatenost s pohybovým motorickým neklidem, ztráta orientace, halucinace nebo podrážděnost (*delirium*).
- Horečka či zimnice, která může být příznakem infekce.

Jiné možné nežádoucí účinky

Jiné nežádoucí účinky jsou uvedeny níže. Pokud se tyto nežádoucí účinky stanou závažnými nebo vážnými, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 osobu z 10

- Abnormálně nízký počet bílých krvinek, což u Vás může zvýšit riziko infekce.
- Nízký počet buněk, které pomáhají srážet krev (*trombocytopenie*): příznaky, které mohou zahrnovat nadměrné či dlouhodobé krvácení či vznik modřin.
- Vysoký krevní tlak.
- Snížení počtu červených krvinek (buňky, které přenáší kyslík): příznaky mohou zahrnovat extrémní únavu se ztrátou energie.
- Extrémní únava.
- Rychlý nebo pomalý srdeční tep.
- Snížení množství kyslíku pronikajícího do tělních tkání: příznaky mohou zahrnovat změny barvy kůže, zmatenost, rychlé dýchání.
- Dušnost, kašel.
- Nadměrné krvácení.
- Pocit na zvracení, zácpa, průjem, bolest břicha, zvracení.
- Bolest svalů, bolest kloubů, bolest kostí, bolest končetin.
- Nedostatek energie nebo síly, svalová slabost, obtíže při pohybu, svalové křeče.
- Bolest hlavy.
- Ledvinové obtíže, které způsobí, že Vaše tělo bude zadržovat tekutinu, dojde k hromadění tekutin v tkáních (*edém – otok*), což může způsobit přírůstek tělesné hmotnosti a dýchací obtíže.
- Vysoké hladiny kyseliny močové a cukru (*glukózy*) zjištěné při krevních testech.
- Nízké hladiny sodíku, hořčíku, fosfátů, draslíku nebo vápníku zjištěné v krevních testech.
- Snížená chuť k jídlu, bolest v ústech.
- Spánkové obtíže, úzkost.
- Otoky končetin, tekutina na plicích (*pleurální výpotek*).
- Kožní vyrážka nebo kožní problémy.
- Nízké hladiny imunoglobulinů zjištěné v krevních testech, které mohou vést k infekcím.
- Zvýšení hladin jaterních enzymů zjištěné v krevních testech.
- Bolest nervů.

Časté: mohou postihnout až 1 osobu z 10

- Nízké hladiny albuminu zjištěné v krevních testech.
- Vysoké hladiny bilirubinu zjištěné v krevních testech.
- Nepravidelný srdeční tep (*arytmie*).
- Ztráta kontroly nad pohyby těla.
- Sucho v ústech, dehydratace (odvodnění organismu), obtíže při polykání.
- Snížený výdej moči (v důsledku poruch ledvin popsanych výše).
- Dušnost (*dechové selhání*).
- Dýchací obtíže, které Vám mohou znemožnit mluvit v celých větách, kašel kvůli tekutině v plicích.

- Zvýšení tlaku uvnitř lebky.
- Krevní sraženiny: příznaky mohou zahrnovat bolest na hrudi nebo v horní části zad, dýchací obtíže, vykašlávání krve nebo křečovitě bolesti, otok jedné dolní končetiny, teplou a ztmavlou kůži okolo bolestivého místa.
- Změna schopnosti krve vytvářet krevní sraženiny (*koagulopatie*): příznaky mohou zahrnovat nadměrné či dlouhodobé krvácení či vznik modřin.
- Změny ve vidění ztěžující vidění věcí (*postižení zraku*).
- Reakce související s infuzí: příznaky zahrnující závratě nebo mdloby, zrudnutí, vyrážku, svědění, horečku, dušnost nebo zvracení, bolest břicha a průjem.
- Precitlivělost: příznaky, jako je vyrážka, kopřivka, svědění, otok a anafylaxe.

U jiných podobných léčivých přípravků byl hlášen nový typ nádorového onemocnění s původem v určitém typu bílých krvinek zvaných T-lymfocyty (sekundární malignita T-buněčného původu).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tecartus uchovávat

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře:

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku obalu a na infuzním vaku za EXP.

Uchovávejte zmrazené v plynné fázi kapalného dusíku při teplotě $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ až do rozmrazení před použitím.
Opakovaně nezmrazujte.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tecartus obsahuje

Léčivou látkou je brexucabtagenum autoleucelum ($0,4 - 2 \times 10^8$ buněk infuzní disperze). Jeden jednorázový infuzní vak specifický pro konkrétního pacienta obsahuje disperzi anti-CD19 životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů v množství přibližně 68 ml s cílovou dávkou 2×10^6 anti-CD19 životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti pro pacienty s lymfomem z pláštěvých buněk a s cílovou dávkou 1×10^6 anti-CD19 životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti pro pacienty s akutní lymfoblastickou leukémií z B-lymfocytů.

Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou: Cryostor CS10 (obsahuje DMSO), chlorid sodný, lidský albumin. Viz bod 2, „Přípravek Tecartus obsahuje sodík, dimethylsulfoxid (DMSO) a zbytkový gentamicin“.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské krevní buňky.

Jak přípravek Tecartus vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tecartus je čirá až neprůhledná, bílá až červená infuzní disperze dodávaná v infuzním vaku jednotlivě zabaleném v kovové kazetě. Jeden infuzní vak obsahuje přibližně 68 ml disperze buněk.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení.

Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

<----->

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Je důležité, abyste si přečetl(a) celý obsah tohoto postupu před podáním přípravku Tecartus.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek Tecartus musí být v rámci zařízení přepravován v uzavřených, nerozbitných, nepropustných nádobách.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Tecartus, musí přijmout vhodná opatření (používat rukavice a ochranu očí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.

Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně byly v kontaktu s přípravkem Tecartus, musí být dekontaminovány v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

Příprava před podáním

- Ověřte, že totožnost (ID) pacienta je shodná s identifikačními údaji pacienta na kovové kazetě přípravku Tecartus.
- Infuzní vak s přípravkem Tecartus se nesmí vyjmát z kovové kazety, pokud se údaje na štítku kazety určené pro pacienta neshodují s údaji konkrétního pacienta.
- Po ověření ID pacienta vyjměte infuzní vak z kovové kazety.
- Zkontrolujte, zda údaje pacienta na štítku kovové kazety odpovídají údajům na štítku na infuzním vaku.
- Prohlédněte před rozmrazením infuzní vak, zda nedošlo k porušení celistvosti obalu. Pokud je infuzní vak porušený, řiďte se místními předpisy pro nakládání s odpadním materiálem lidského původu (nebo okamžitě kontaktujte společnost Kite).

Rozmrazení

- Vložte infuzní vak do druhého vaku.
- Přípravek Tecartus rozmrazte při teplotě přibližně 37 °C buď ve vodní lázni, nebo metodou rozmrazení za sucha, dokud v infuzním vaku nebude viditelný žádný led. Obsah infuzního vaku opatrně promíchejte, aby se rozptýlily shluky buněčného materiálu. Pokud v obsahu infuzního vaku zůstávají viditelné buněčné shluky, obsah nadále opatrně míchejte. Malé shluky buněčného materiálu se mají rozptýlit opatrným ručním mícháním. Přípravek Tecartus se nesmí před podáním infuze promývat, odstřeďovat a/nebo resuspendovat v novém médiu. Rozmrazování má trvat přibližně 3 až 5 minut.
- Po rozmrazení je přípravek Tecartus stabilní při pokojové teplotě (20-25 °C) po dobu až 3 hodin. Infuze se však musí zahájit do 30 minut po úplném rozmrazení.

NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

Podání

- Léčivý přípravek musí být podáván v kvalifikovaném zdravotnickém zařízení lékařem se zkušenostmi s léčbou hematologických malignit, který musí být vyškolen k podávání přípravku a léčbě pacientů léčených přípravkem Tecartus.
- Zajistěte, aby před podáním infuze a během fáze zotavení byla k dispozici nejméně 1 dávka tocilizumabu pro každého pacienta a vybavení pro emergentní péči. Nemocnice a přidružená zdravotnická zařízení musí mít přístup k dalším dávkám tocilizumabu do 8 hodin od podání každé předcházející dávky. Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu jeho výpadku na trhu, což je uvedeno v seznamu výpadků léčivých přípravků

Evropské agentury pro léčivé přípravky, zajistěte, aby v daném zdravotnickém zařízení byla k dispozici místo tocilizumabu jiná vhodná dostupná léčba CRS.

- Totožnost pacienta musí být shodná s identifikačními údaji pacienta na infuzním vaku.
- Přípravek Tecartus je určen pouze pro autologní použití.
- Přípravek Tecartus musí být podáván v intravenózní infuzi s použitím bezlatexových intravenózních setů bez leukodeplečního filtru po dobu do 30 minut buď gravitační infuzí, nebo pomocí peristaltické pumpy.
- Během infuze infuzní vak jemně protřepávejte, aby se zabránilo shlukování buněk. Musí se podat celý obsah infuzního vaku.
- K naplnění setu před infuzí a také k vypláchnutí setu po infuzi musí být použit sterilní fyziologický injekční roztok (chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%), tj. 0,154 mmol sodíku na ml). Poté, co se infuzí podá celý obsah vaku s přípravkem Tecartus, propláchněte infuzní vak opětovným plněním pomocí 10 až 30 ml fyziologického injekčního roztoku (chlorid sodný 9 mg/ml (0,9% roztok)), aby bylo zajištěno, že bylo pacientovi podáno co nejvíce buněk.

Opatření, která je nutno učinit při likvidaci léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který byl v kontaktu s přípravkem Tecartus (pevný a kapalný odpad), je třeba zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem a zlikvidovat jej v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

Opatření, která je třeba přijmout v případě náhodné expozice

V případě náhodné expozice se musí dodržovat místní pokyny pro zacházení s biologickým materiálem lidského původu, což může zahrnovat omytí kontaminované kůže nebo odstranění kontaminovaného oděvu. Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně byly v kontaktu s přípravkem Tecartus, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.