

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tecartus 0,4 – 2 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Tecartus (autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) ist ein Gentherapeutikum bestehend aus autologen T-Zellen, die *ex vivo* mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert wurden, der für einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, der ein variables Maus-Anti-CD19-Einzelkettenfragment (scFv) umfasst, das mit der kostimulatorischen Domäne CD28 und der Signaldomäne CD3-zeta verbunden ist.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder patientenspezifische Einzel-Infusionsbeutel enthält eine Dispersion von Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 ml für eine Zieldosis von 2 x 10⁶ Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1 x 10⁶ – 2 x 10⁶ Zellen/kg), mit maximal 2 x 10⁸ Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 300 mg Natrium.
Jede Dosis enthält 0,05 ml Dimethylsulfoxid (DMSO) pro ml Tecartus.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion.

Eine klare bis opake, weiße bis rote Dispersion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Tecartus muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum von einem Arzt verabreicht werden, der in der Behandlung von hämatologischen Neoplasien erfahren ist und der in der Verabreichung von Tecartus und dem Management von Patienten, die mit Tecartus behandelt werden, geschult ist. Vor

der Infusion muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab sowie Notfallausrüstung für den Fall eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) zur Anwendung bereitstehen. Das qualifizierte Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben.

Von den Patienten wird erwartet, dass sie sich in ein Register aufnehmen lassen und im Rahmen des Registers an einer Nachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Tecartus besser zu verstehen.

Dosierung

Tecartus ist nur zur autologen Anwendung vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Einzeldosis Tecartus enthält 2×10^6 CAR-positive, lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ Zellen/kg) oder maximal 2×10^8 CAR-positive, lebensfähige T-Zellen für Patienten mit einem Gewicht von 100 kg und darüber in ca. 68 ml Dispersion in einem Infusionsbeutel.

Es wird empfohlen, die Infusion mit Tecartus 3 bis 14 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphodepletion durchzuführen. Die Verfügbarkeit der Behandlung muss bestätigt werden, bevor das Behandlungsschema zur Lymphodepletion begonnen wird.

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphodepletion)

- Ein Chemotherapieschema zur Lymphodepletion, das aus Cyclophosphamid 500 mg/m^2 und Fludarabin 30 mg/m^2 besteht, sollte am 5., 4. und 3. Tag vor Infusion von Tecartus intravenös verabreicht werden.

Prämedikation

- Zur Verminderung potenzieller akuter Infusionsreaktionen wird empfohlen, dass die Patienten orales Paracetamol 500 bis 1.000 mg und intravenöses oder orales (oder äquivalentes) Diphenhydramin 12,5 bis 25 mg ca. 1 Stunde vor der Infusion als Prämedikation erhalten.
- Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung nach der Infusion

- Die Patienten sind in den ersten 10 Tagen nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten zu überwachen. Ärzte sollen eine Hospitalisierung für die ersten 10 Tage nach der Infusion oder bei ersten Anzeichen/Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse in Erwägung ziehen.
- Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden.
- Patienten sind anzuweisen, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe (bis zu 2 Stunden Anfahrt) eines qualifizierten Behandlungszentrums aufzuhalten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten, die seropositiv für Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) oder Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) sind

Es gibt keine Erfahrung mit der Herstellung von Tecartus für Patienten mit positiver Testung auf HIV-, aktive HBV- oder aktive HCV-Infektion. Daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei dieser Patientengruppe bisher noch nicht bekannt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tecartus bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Tecartus darf nur intravenös angewendet werden.

Tecartus darf nicht bestrahlt werden. KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden.

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält genetisch modifizierte humane Blutzellen. Medizinisches Fachpersonal, das Tecartus handhabt, muss geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe und Schutzbrille tragen), um eine potenzielle Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden (siehe Abschnitt 6.6).

Vorbereitung für die Infusion

- Verifizieren Sie, dass die Identität (ID) des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf der Tecartus-Metallkassette übereinstimmt.
- Der Tecartus-Infusionsbeutel darf nicht aus der Metallkassette genommen werden, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Nehmen Sie den Infusionsbeutel, nachdem die Patienten-ID bestätigt wurde, aus der Metallkassette.
- Stellen Sie sicher, dass die Patienteninformationen auf dem Etikett der Metallkassette mit denen auf dem Etikett des Beutels übereinstimmen.
- Untersuchen Sie den Infusionsbeutel vor dem Auftauen auf Unversehrtheit. Wenn der Beutel beschädigt ist, halten Sie die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs ein (oder nehmen Sie direkt Kontakt mit Kite auf).
- Verpacken Sie den Infusionsbeutel in einen zweiten Beutel.
- Tauen Sie Tecartus bei ca. 37 °C unter Verwendung eines Wasserbads oder einer Methode zum trockenen Auftauen auf, bis im Infusionsbeutel kein Eis mehr sichtbar ist. Mischen Sie den Beutelinhalt vorsichtig durch, um Klumpen von Zellmaterial aufzulösen. Wenn weiterhin Zellklumpen sichtbar sind, mischen Sie den Beutelinhalt weiter vorsichtig durch. Kleine Klumpen von Zellmaterial sollten sich durch vorsichtiges manuelles Durchmischen auflösen lassen. Tecartus darf vor der Infusion nicht gewaschen, zentrifugiert und/oder in einem neuen Medium resuspendiert werden. Das Auftauen sollte ca. 3 bis 5 Minuten dauern.
- Nach dem Auftauen ist Tecartus bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) stabil. Die Tecartus-Infusion sollte jedoch innerhalb von 30 Minuten nach vollständigem Auftauen beginnen.

Verabreichung

- Nur zur autologen einmaligen Anwendung.
- Vor der Infusion und während der Nachbeobachtung müssen Tocilizumab und eine Notfallausrüstung zur Verfügung stehen.
- Es darf kein leukozytendepletierender Filter verwendet werden.
- Für die Gabe wird ein zentralvenöser Zugang empfohlen.
- Verifizieren Sie die Patienten-ID erneut, um sie mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf dem Tecartus-Beutel abzugleichen.
- Spülen Sie die Schläuche vor der Infusion mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol Natrium pro ml).
- Infundieren Sie den gesamten Inhalt des Tecartus-Beutels innerhalb von 30 Minuten, entweder mittels Schwerkraft oder über eine peristaltische Pumpe.
- Schütteln Sie den Beutel sanft während der Infusion, um ein Verklumpen der Zellen zu vermeiden.

- Spülen Sie die Schläuche, nachdem der gesamte Inhalt des Beutels infundiert wurde, mit derselben Infusionsrate mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol Natrium pro ml), um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis verabreicht wurde.

Anweisungen zur Handhabung, versehentlichen Exposition und Beseitigung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Kontraindikationen der Chemotherapie zur Lymphodepletion müssen berücksichtigt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Die Rückverfolgbarkeitsanforderungen von zellbasierten Arzneimitteln für neuartige Therapien müssen gelten. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren aufbewahrt werden.

Allgemein

Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Chemotherapie zur Lymphodepletion müssen berücksichtigt werden.

Die Patienten sind in den ersten 10 Tagen nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten zu überwachen. Ärzte sollen eine Hospitalisierung für die ersten 10 Tage nach der Infusion oder bei ersten Anzeichen/Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse in Erwägung ziehen. Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden.

Empfehlen Sie den Patienten, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe eines qualifizierten Behandlungszentrums aufzuhalten und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn Anzeichen oder Symptome eines CRS oder neurologische Nebenwirkungen auftreten. Eine Überwachung der Vitalzeichen und Organfunktionen ist, in Abhängigkeit von der Schwere der Nebenwirkung, in Erwägung zu ziehen.

Gründe für einen Aufschub der Behandlung

Aufgrund der Risiken, die mit der Tecartus-Behandlung verbunden sind, sollte die Infusion verschoben werden, wenn auf den Patienten einer der folgenden Zustände zutrifft:

- Bestehende, schwerwiegende Nebenwirkungen (insbesondere Reaktionen bezüglich der Lunge oder des Herzens oder Hypotonie) einschließlich jener, die durch vorangegangene Chemotherapien entstanden sind.
- Aktive unkontrollierte Infektion oder entzündliche Erkrankung.
- Aktive *Graft-versus-host-disease* (GVHD).

In manchen Fällen kann die Behandlung nach der Verabreichung der Chemotherapieschema zur Lymphodepletion verschoben werden. Wenn die Infusion um mehr als 2 Wochen, nachdem der Patient die Chemotherapie zur Lymphodepletion erhalten hat, aufgeschoben wird, muss das Chemotherapieschema zur Lymphodepletion erneut verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Serologische Untersuchungen

Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung von Tecartus ist ein Screening auf HBV, HCV und HIV durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2).

Spenden von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Mit Tecartus behandelte Patienten dürfen weder Blut, Organe, Gewebe noch Zellen für Transplantationen spenden.

Aktives Lymphom des zentralen Nervensystems (ZNS)

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten mit aktivem ZNS-Lymphom, definiert als nachweisbare maligne Zellen in der Cerebrospinalflüssigkeit oder mittels Bildgebung bestätigte Hirnmetastasen, vor. Daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tecartus bei dieser Patientengruppe nicht bekannt.

Begleiterkrankung

Patienten mit einer aktiven Erkrankung des ZNS in der Anamnese oder unzureichender Nieren-, Leber-, Lungen- oder Herzfunktion waren von der Studie ausgeschlossen. Diese Patienten sind wahrscheinlich anfälliger für die Folgen der nachstehend beschriebenen Nebenwirkungen und erfordern besondere Aufmerksamkeit.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Bei fast allen Patienten ist zu einem gewissen Grad ein CRS aufgetreten. Im Zusammenhang mit Tecartus wurde ein schweres CRS, das lebensbedrohlich sein kann, sehr häufig beobachtet, wobei die mediane Zeit bis zum Einsetzen des Syndroms 3 Tage betrug (Spanne: 1 bis 13 Tage). Patienten sind engmaschig auf Anzeichen oder Symptome dieser Ereignisse zu überwachen, wie z. B. hohes Fieber, Hypotonie, Hypoxie, Schüttelfrost, Tachykardie und Kopfschmerzen (siehe Abschnitt 4.8). Ein CRS sollte nach Ermessen des Arztes behandelt werden basierend auf dem klinischen Zustand des Patienten und entsprechend des in Tabelle 1 aufgeführten Behandlungsalgorithmus für CRS.

Für die Diagnose des CRS müssen alternative Ursachen einer systemischen inflammatorischen Reaktion, einschließlich Infektion, ausgeschlossen werden.

Behandlung des Tecartus-assoziierten Zytokin-Freisetzungssyndroms

Vor der Tecartus-Infusion muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab, ein Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor-Blocker, pro Patient vor Ort sein und zur Verabreichung zur Verfügung stehen. Das qualifizierte Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben.

Es wurden Behandlungsalgorithmen entwickelt, um einige der CRS-Symptome, die bei Patienten unter Tecartus aufgetreten sind, zu lindern. Diese schließen die Anwendung von Tocilizumab bzw. Tocilizumab und Kortikosteroiden ein (siehe Zusammenfassung in Tabelle 1). Patienten mit CRS vom Schweregrad 2 oder höher (z. B. nicht auf Flüssigkeitsgabe ansprechende Hypotonie, oder Hypoxie, die eine ergänzende Sauerstoffgabe erfordert) sollten durch kontinuierliches telemetrisches Monitoring des Herzens sowie Pulsoxymetrie überwacht werden. Bei Patienten mit schwerem CRS sollte die Durchführung eines Echokardiogramms zur Überwachung der Herzfunktion erwogen werden. Bei schwerem oder lebensbedrohlichem CRS ist eine intensiv-medizinische supportive Behandlung indiziert.

CRS ist bekanntermaßen mit Endorgan-Dysfunktion (z. B. Leber, Nieren, Herz und Lunge) assoziiert. Darüber hinaus kann im Zusammenhang mit CRS eine Verschlechterung zugrunde liegender Organpathologien auftreten. Patienten mit einer medizinisch signifikanten kardialen Dysfunktion sollten entsprechend intensiv-medizinischer Standards überwacht werden und Maßnahmen wie

Echokardiographie sollten erwogen werden. In manchen Fällen kann im Zusammenhang mit einem CRS ein Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS) und eine hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) auftreten.

Eine Untersuchung auf hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom (HLH/MAS) ist bei Patienten mit schwerem oder nicht auf eine Behandlung ansprechenden CRS in Erwägung zu ziehen.

Tecartus expandiert und persistiert nach Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden weiter. Tumornekrosefaktor (TNF)-Antagonisten werden zur Behandlung des Tecartus-assoziierten CRS nicht empfohlen.

Tabelle 1 Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS

CRS-Schweregrad (a)	Tocilizumab	Kortikosteroide
Schweregrad 1 Symptome erfordern nur eine symptomatische Behandlung (z. B. Fieber, Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie, Unwohlsein).	Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt, Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde verabreichen (maximal 800 mg).	n. z.
Schweregrad 2 Symptome erfordern eine moderate Intervention und sprechen auf diese an. Sauerstoffbedarf weniger als 40 % FiO ₂ oder Hypotonie, die auf Flüssigkeiten oder einen Vasopressor in geringer Dosis anspricht, oder Organtoxizität 2. Grades (b).	Tocilizumab (c) 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde verabreichen (maximal 800 mg). Tocilizumab bei Bedarf alle 8 Stunden erneut verabreichen, wenn kein Ansprechen auf intravenöse Flüssigkeitsgabe oder auf eine Erhöhung der zusätzlichen Sauerstoffgabe erfolgt. Maximal 3 Dosen über 24 Stunden; maximal 4 Dosen insgesamt, wenn keine klinische Besserung der Anzeichen und Symptome des CRS eintritt; oder, wenn kein Ansprechen auf die zweite oder nachfolgende Dosen Tocilizumab erfolgt, alternative Behandlungsmaßnahmen gegen das CRS in Betracht ziehen. Wenn eine Besserung eintritt, Tocilizumab absetzen.	Wenn innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 3 behandeln. Wenn eine Besserung eintritt, Kortikosteroide ausschleichen und gemäß Schweregrad 1 behandeln.
Schweregrad 3 Symptome erfordern eine intensive Intervention und sprechen auf diese an. Sauerstoffbedarf größer oder gleich 40 % FiO ₂ oder Hypotonie, die hoch dosierte oder mehrere Vasopressoren erfordert, oder Organtoxizität 3. Grades oder Transaminitis 4. Grades.	Gemäß Schweregrad 2	Methylprednisolon 1 mg/kg intravenös zweimal täglich oder äquivalente Dexamethason-Dosis (z. B. 10 mg intravenös alle 6 Stunden) verabreichen, bis Schweregrad 1 erreicht ist, dann Kortikosteroide ausschleichen. Wenn eine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 2 behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 4 behandeln.

CRS-Schweregrad (a)	Tocilizumab	Kortikosteroide
Schweregrad 4 Lebensbedrohliche Symptome. Notwendigkeit einer Unterstützung durch mechanische Beatmung oder einer kontinuierlichen venösen Hämodialyse oder Organtoxizität 4. Grades (ausgenommen Transaminitis).	Gemäß Schweregrad 2	Methylprednisolon 1.000 mg über 3 Tage hinweg täglich intravenös verabreichen. Wenn eine Besserung eintritt, Kortikosteroide ausschleichen und gemäß Schweregrad 3 behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen.

n. z. = nicht zutreffend

(a) Lee et al 2014.

(b) Behandlung neurologischer Nebenwirkungen, siehe Tabelle 2.

(c) Genauere Informationen siehe Fachinformation von Tocilizumab.

Neurologische Nebenwirkungen

Bei mit Tecartus behandelten Patienten wurden sehr häufig schwere neurologische Nebenwirkungen (Enzephalopathie, Verwirrheitszustände oder Delirium, Bewusstseinseinschränkung, Krampfanfälle, Aphasie) beobachtet, die lebensbedrohlich verlaufen konnten, wobei die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Nebenwirkungen 8 Tage betrug (Spanne: 1 bis 262 Tage) (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit neurologischen Toxizitäten vom Schweregrad 2 oder höher sollten durch kontinuierliches telemetrisches Monitoring des Herzens und Pulsoximetrie überwacht werden. Bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten ist eine intensiv-medizinische supportive Behandlung anzuwenden. Je nach klinischer Indikation sind nicht sedierende Antikonvulsiva bei Nebenwirkungen 2. oder höheren Grades in Erwägung zu ziehen. Es wurden Behandlungsalgorithmen entwickelt, um die neurologischen Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Tecartus aufgetreten sind, zu lindern. Diese schließen die Anwendung von Tocilizumab (bei gleichzeitig auftretendem CRS) und/oder Kortikosteroiden für mittelgradige, schwere oder lebensbedrohliche neurologische Nebenwirkungen ein (siehe Zusammenfassung in Tabelle 2).

Tabelle 2 Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Nebenwirkungen

Bewertung des Schweregrades	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
Schweregrad 2	Tocilizumab gemäß Tabelle 1 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Wenn innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung eintritt, Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend Kortikosteroide ausschleichen. Wenn eine Besserung eintritt, Tocilizumab absetzen. Wenn weiterhin keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 3 behandeln.	Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht. Wenn eine Besserung eintritt, Kortikosteroide ausschleichen.
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	

Bewertung des Schweregrades	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
Schweregrad 3	Tocilizumab gemäß Tabelle 1 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Zusätzlich Dexamethason 10 mg intravenös mit der ersten Dosis Tocilizumab verabreichen und Dosis alle 6 Stunden wiederholen. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend Kortikosteroide ausschleichen. Wenn eine Besserung eintritt, Tocilizumab absetzen und gemäß Schweregrad 2 behandeln. Wenn weiterhin keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 4 behandeln.	Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend Kortikosteroide ausschleichen. Wenn keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 4 behandeln.
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	
Schweregrad 4	Tocilizumab gemäß Tabelle 1 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Methylprednisolon 1.000 mg täglich intravenös zusammen mit der ersten Dosis Tocilizumab verabreichen und Methylprednisolon 1.000 mg täglich intravenös über 2 weitere Tage fortführen. Wenn eine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 3 behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen.	Methylprednisolon 1.000 mg über 3 Tage hinweg täglich intravenös verabreichen. Wenn eine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 3 behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen.
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	

Infektionen und febrile Neutropenie

Schwerwiegende Infektionen, die lebensbedrohlich verlaufen konnten, wurden sehr häufig im Zusammenhang mit Tecartus beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sind vor, während und nach der Infusion auf Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen und entsprechend zu behandeln. Prophylaktische Antibiotika sind gemäß den Standardleitlinien der Einrichtung anzuwenden.

Nach Tecartus-Infusion sind bei Patienten febrile Neutropenien beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Diese können gleichzeitig mit einem CRS auftreten. Im Falle einer febrilen Neutropenie ist eine Infektionsdiagnostik durchzuführen und eine Behandlung mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeiten und anderen supportiven Maßnahmen, je nach medizinischer Indikation, einzuleiten.

Bei immunsupprimierten Patienten wurden lebensbedrohliche und tödlich verlaufende opportunistische Infektionen berichtet, einschließlich disseminierter Pilzinfektionen und Virusreaktivierung (z. B. HHV-6 und progressive multifokale Leukoencephalopathie). Bei Patienten mit neurologischen Ereignissen sollte die Möglichkeit solcher Infektionen in Betracht gezogen werden und es sollten entsprechende diagnostische Abklärungen durchgeführt werden.

Virusreaktivierung

Eine Virusreaktivierung, z. B. eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV), kann bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden, auftreten und kann zu einer fulminanten Hepatitis, Leberversagen und zum Tod führen.

Länger anhaltende Zytopenien

Nach Chemotherapie zur Lymphodepletion und Tecartus-Infusion können die Patienten über mehrere Wochen anhaltende Zytopenien entwickeln und diese sollten gemäß den Standardleitlinien behandelt werden. Nach Tecartus-Infusion traten sehr häufig länger anhaltende Zytopenien 3. oder höheren Grades auf, einschließlich Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie (siehe Abschnitt 4.8). Das Blutbild des Patienten ist nach der Tecartus-Infusion zu überwachen.

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten, die mit Tecartus behandelt werden, kann eine B-Zell-Aplasie auftreten, welche zu einer Hypogammaglobulinämie führt. Hypogammaglobulinämie wurde bei mit Tecartus behandelten Patienten sehr häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine Hypogammaglobulinämie macht Patienten anfälliger für Infektionen. Die Immunglobulinkonzentrationen sind nach der Behandlung mit Tecartus zu überwachen und im Falle rezidivierender Infektionen durch Vorbeugung von Infektionen, antibiotische Prophylaxe und Substitution mit Immunglobulinen und gemäß den Standardleitlinien zu handhaben.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können aufgrund von DMSO oder residualem Gentamicin in Tecartus auftreten.

Sekundäre Malignome

Patienten, die mit Tecartus behandelt werden, können sekundäre Malignome entwickeln. Die Patienten sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Wenn ein sekundäres Malignom auftritt, sollte das Unternehmen kontaktiert werden, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine Untersuchung zu erhalten.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS, das schwerwiegend sein kann, wurde gelegentlich beobachtet. Um das TLS-Risiko zu minimieren, sollten Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder einer hohen Tumorlast vor der Tecartus-Infusion Allopurinol oder eine alternative Prophylaxe erhalten. Anzeichen und Symptome eines TLS sollten überwacht und bei einem Auftreten gemäß Standardleitlinien behandelt werden.

Vorherige Stammzelltransplantation (GVHD)

Es wird nicht empfohlen, dass Patienten, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen haben und an einer aktiven akuten oder chronischen GVHD leiden, die Behandlung erhalten, da das potenzielle Risiko besteht, dass unter Tecartus eine Verschlimmerung der GVHD eintreten kann.

Frühere Anti-CD19-Therapie

Tecartus wird nicht empfohlen, wenn der Patient nach einer früheren Anti-CD19-Therapie ein Rezidiv mit einer CD19-negativen Erkrankung entwickelt hat.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 300 mg Natrium pro Infusion, entsprechend 15 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g Natrium.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide kann die Aktivität von Tecartus beeinflussen. Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide vor der Infusion wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Gabe von Kortikosteroiden gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Toxizitäten beeinflusst nicht die Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Tecartus-Therapie wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen wird mindestens 6 Wochen lang vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphodepletion, während der Tecartus-Therapie und bis zur Wiederherstellung des Immunsystems nach der Behandlung nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Vor Beginn der Tecartus-Therapie muss bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus erhoben werden.

Informationen zur Notwendigkeit der Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode bei Patientinnen, die eine Chemotherapie zur Lymphodepletion erhalten, sind den Fachinformationen der Chemotherapeutika zur Lymphodepletion zu entnehmen.

Es liegen unzureichende Expositionsdaten vor, um eine Empfehlung bezüglich der Dauer der Verhütung nach einer Behandlung mit Tecartus auszusprechen.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Tecartus bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Tecartus durchgeführt, um zu beurteilen, ob die Verabreichung an eine Schwangere schädlich für den Fötus sein kann (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist nicht bekannt, ob Tecartus potenziell auf den Fötus übergehen kann. Basierend auf dem Wirkmechanismus können die transduzierten Zellen, wenn sie plazentagängig sind, zu einer fötalen Schädigung, einschließlich einer B-Zell-Lymphozytopenie, führen. Die Anwendung von Tecartus bei Schwangeren oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird daher nicht empfohlen. Schwangere sollten hinsichtlich der potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden. Eine Schwangerschaft nach der Tecartus-Therapie ist mit dem behandelnden Arzt zu besprechen.

Bei Neugeborenen von mit Tecartus behandelten Müttern sollte die Untersuchung der Immunglobulinkonzentrationen sowie der Anzahl der B-Zellen in Erwägung gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tecartus in die Muttermilch oder auf das gestillte Kind übergeht. Stillende Frauen sollten über das potenzielle Risiko für das gestillte Kind informiert werden.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über die Auswirkung von Tecartus auf die Fertilität verfügbar. Die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht in tierexperimentellen Studien untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tecartus hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund des Potenzials neurologischer Ereignisse, einschließlich veränderter mentaler Fähigkeiten oder Krampfanfälle, sollten Patienten nach der Infusion mindestens 8 Wochen lang oder bis zum Abklingen neurologischer Nebenwirkungen kein Fahrzeug führen oder schwere oder potenziell gefährliche Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Sicherheitsdaten spiegeln die Exposition gegenüber Tecartus in ZUMA-2 wider, einer Phase 2-Studie, in der insgesamt 82 Patienten mit rezidiviertem/refraktärem MCL basierend auf einer empfohlenen Dosis, die auf dem Körpergewicht beruhte, eine Einzeldosis CAR-positiver, lebensfähiger T-Zellen (2×10^6 oder $0,5 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg) erhielten.

Die bedeutendsten und am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (91 %), Infektionen (56 %) und Enzephalopathie (51 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 57 % der Patienten auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren unter anderem Enzephalopathie (26 %), Infektionen (28 %) und Zytokin-Freisetzungssyndrom (15 %).

Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades wurden bei 65 % der Patienten berichtet. Die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades waren unter anderem Infektionen (32 %) und Enzephalopathie (24 %). Die häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades waren unter anderem Neutropenie (99 %), Leukopenie (98 %), Lymphopenie (96 %), Thrombozytopenie (65 %) und Anämie (56 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

In diesem Abschnitt beschriebene Nebenwirkungen wurden bei Patienten identifiziert, die Tecartus im Rahmen von ZUMA-2 erhielten. Diese Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3 Im Zusammenhang mit Tecartus identifizierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern Virusinfektionen Bakterielle Infektionen Pilzinfektionen

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
	Sehr häufig	Neutropenie ^a Lymphopenie ^a Leukopenie ^a Anämie ^a Thrombozytopenie ^a Koagulopathie
Erkrankungen des Immunsystems		
	Sehr häufig	Zytokin-Freisetzungssyndrom ^b Hypogammaglobulinämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
	Sehr häufig	Hypophosphatämie ^a Verminderter Appetit
	Häufig	Dehydration Hypoalbuminämie ^a
Psychiatrische Erkrankungen		
	Sehr häufig	Insomnie Delirium Angst
Erkrankungen des Nervensystems		
	Sehr häufig	Enzephalopathie Tremor Kopfschmerzen Aphasie Schwindelgefühl Neuropathie
	Häufig	Ataxie Krampfanfall Erhöhter intrakranieller Druck
Herzerkrankungen		
	Sehr häufig	Tachykardie Bradykardie
	Häufig	Nicht-ventrikuläre Arrhythmien
Gefäßerkrankungen		
	Sehr häufig	Hypotonie Hypertonie Thrombose
	Häufig	Hämorrhagie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
	Sehr häufig	Husten Pleuraerguss Dyspnoe Hypoxie
	Häufig	Respiratorische Insuffizienz Lungenödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
	Sehr häufig	Verstopfung Übelkeit Durchfall Mundschmerzen Abdominalschmerzen Erbrechen Dysphagie
	Häufig	Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
	Sehr häufig	Ausschlag

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
	Sehr häufig	Motorische Funktionsstörung Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
	Sehr häufig	Niereninsuffizienz Verminderte Urinausscheidung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
	Sehr häufig	Müdigkeit Ödem Pyrexie Schmerzen Schüttelfrost
Untersuchungen		
	Sehr häufig	Alanin-Aminotransferase erhöht ^a Aspartat-Aminotransferase erhöht ^a Hypokaliämie ^a Hyponatriämie ^a Hypokalzämie ^a Harnsäure im Blut erhöht ^a
In Tabelle 3 sind nur Zytopenien enthalten, die (i) zu neuen oder sich verschlechternden klinischen Folgeerscheinungen führten, oder (ii) eine Therapie erforderten oder (iii) eine Anpassung der aktuellen Therapie erforderten.		
^a Die Häufigkeit basiert auf Laborparametern 3. oder höheren Grades.		
^b Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

CRS trat bei 91 % der Patienten auf. Bei 15 % der Patienten trat ein CRS 3. oder höheren Grades (schwer oder lebensbedrohlich) auf. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen betrug 3 Tage (Spanne: 1 bis 13 Tage) und die mediane Dauer betrug 10 Tage (Spanne: 1 bis 50 Tage). Alle Patienten (100 %) erholten sich vom CRS.

Die häufigsten Anzeichen oder Symptome im Zusammenhang mit CRS bei Patienten, bei denen ein CRS auftrat, beinhalteten Pyrexie (99 %), Hypotonie (60 %), Hypoxie (37 %), Schüttelfrost (33 %), Tachykardie (27 %), Kopfschmerzen (24 %), Müdigkeit (16 %), Übelkeit (13 %), Alanin-Aminotransferase erhöht (13 %), Aspartat-Aminotransferase erhöht (12 %), Durchfall (11 %) und Sinustachykardie (11 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit CRS auftreten können, schlossen Hypotonie, Pyrexie, Hypoxie, akute Nierenschädigung und Tachykardie ein. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Neurologische Ereignisse und Nebenwirkungen

Neurologische Nebenwirkungen traten bei 68 % der Patienten auf. Bei 33 % der Patienten traten Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades (schwer oder lebensbedrohlich) auf. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen betrug 8 Tage (Spanne: 1 bis 262 Tage). Neurologische Ereignisse klangen bei 47 von 56 Patienten wieder ab, mit einer medianen Dauer von 13 Tagen (Spanne: 1 bis 567 Tage). Drei Patienten hatten zum Zeitpunkt ihres Todes anhaltende neurologische Ereignisse, darunter ein Patient mit dem gemeldeten Ereignis einer schwerwiegenden Enzephalopathie und ein anderer Patient mit dem gemeldeten Ereignis eines schweren Verwirrheitszustands. Die verbleibenden bestehenden neurologischen Ereignisse waren vom Schweregrad 2. Bei 85 % aller behandelten Patienten trat das erste CRS oder neurologische Ereignis innerhalb der ersten 7 Tage nach der Tecartus-Infusion auf.

Die häufigsten neurologischen Nebenwirkungen beinhalteten Enzephalopathie (51 %), Tremor (38 %), Aphasie (20 %) und Delirium (18 %). Bei Patienten, denen Tecartus verabreicht wurde, wurden schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich Enzephalopathie (26 %), Aphasie (6 %) und Krampfanfälle (2 %), berichtet. Schwerwiegende Fälle von Hirnödemen, die tödlich verlaufen können, sind bei Patienten aufgetreten, die mit Tecartus behandelt wurden. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Febrile Neutropenie und Infektionen

Febrile Neutropenie wurde nach der Tecartus-Infusion bei 6 % der Patienten beobachtet. In ZUMA-2 traten bei 56 % der Patienten Infektionen auf. Infektionen 3. oder höheren Grades (schwerwiegend, lebensbedrohlich oder tödlich) traten bei 32 % der Patienten auf, einschließlich Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern, bakterieller Infektionen und Virusinfektionen bei 26 %, 6 % bzw. 4 % der Patienten. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Länger anhaltende Zytopenien

Zytopenien treten nach einer vorherigen Chemotherapie zur Lymphodepletion und der Tecartus-Therapie sehr häufig auf.

Länger anhaltende (an Tag 30 oder darüber hinaus bestehende oder an Tag 30 oder später einsetzende) Zytopenien 3. oder höheren Grades traten bei 55 % der Patienten auf und beinhalteten Thrombozytopenie (38 %), Neutropenie (37 %) und Anämie (17 %). Hinsichtlich eines Leitfadens zur Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Hypogammaglobulinämie

In ZUMA-2 trat eine Hypogammaglobulinämie bei 16 % der Patienten auf. Hypogammaglobulinämie 3. oder höheren Grades trat bei 1 % der Patienten auf. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Immunogenität

Die Immunogenität von Tecartus wurde mittels eines enzymgekoppelten Immunadsorptionstests (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, ELISA) zum Nachweis von bindenden Antikörpern gegen FMC63, dem Antikörper, der ursprünglich Anti-CD19-CAR zugrunde liegt, untersucht. Bis dato wurde keine Immunogenität des Anti-CD19-CAR-T-Zell-Antikörpers nachgewiesen. In einem initial durchgeführten Screening-Assay wurden 17 Patienten positiv auf Antikörper getestet. Ein orthogonaler zellbasierter Assay zur Bestätigung zeigte jedoch, dass alle 17 Patienten zu allen untersuchten Zeitpunkten negativ auf Antikörper getestet wurden. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Kinetik der initialen Expansion, CAR-T-Zellfunktion und Persistenz von Tecartus oder die Sicherheit oder Wirksamkeit von Tecartus bei diesen Patienten verändert waren.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten bezüglich der Anzeichen einer Überdosierung mit Tecartus vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige antineoplastische Mittel, ATC-Code: **noch nicht zugewiesen**

Wirkmechanismus

Tecartus, eine gegen CD19 gerichtete genetisch modifizierte autologe T-Zell-Immuntherapie, bindet an CD19-exprimierende Krebszellen und normale B-Zellen. Nach der Bindung der Anti-CD19-CAR-T-Zellen an die CD19-exprimierenden Zielzellen aktivieren die kostimulatorische Domäne CD28 und

die Signaldomäne CD3-zeta nachgeschaltete Signalkaskaden, die bei den T-Zellen zu Aktivierung, Proliferation, Erlangung von Effektorfunktionen und Sekretion von inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen führen. Diese Abfolge von Ereignissen führt zum Abtöten der CD19-exprimierenden Zellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

In ZUMA-2 wurde das pharmakodynamische Ansprechen nach der Tecartus-Infusion über einen 4-wöchigen Zeitraum untersucht, indem der vorübergehende Anstieg der Zytokine, Chemokine und anderer Moleküle im Blut gemessen wurde. Die Konzentrationen der Zytokine und Chemokine wie IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , Interferon-gamma (IFN- γ) und IL-2-Rezeptor-alpha wurden analysiert. Der maximale Anstieg wurde in der Regel zwischen 4 und 8 Tagen nach der Infusion beobachtet und die Konzentrationen erreichten in der Regel innerhalb von 28 Tagen wieder den Ausgangswert.

Aufgrund der *on-target*-, *off-tumor*-Wirkung von Tecartus ist für einen gewissen Zeitraum nach der Behandlung eine B-Zell-Aplasie zu erwarten.

Translationale Analysen, die durchgeführt wurden, um Zusammenhänge zwischen Zytokinkonzentrationen und der Inzidenz von CRS oder neurologischen Ereignissen festzustellen, zeigten, dass höhere Konzentrationen (Spitzenkonzentration und AUC nach 1 Monat) mehrerer Serumanalyten mit neurologischen Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades und CRS 3. oder höheren Grades assoziiert waren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rezidiertes oder refraktäres MCL: ZUMA-2

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tecartus bei erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MCL, die zuvor eine Anthracyclin- oder Bendamustin-haltige Chemotherapie, einen Anti-CD20-Antikörper und einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor (Ibrutinib oder Acalabrutinib) erhalten hatten, wurden in einer einarmigen, offenen, multizentrischen Phase 2-Studie untersucht. Infrage kommende Patienten hatten zudem eine Krankheitsprogression nach dem letzten Behandlungsschema oder waren refraktär gegenüber der letzten Behandlung. Patienten mit aktiven oder schwerwiegenden Infektionen, einer vorangegangenen allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT), in der Cerebrospinalflüssigkeit nachweisbaren Krebszellen oder Hirnmetastasen sowie Patienten mit einem Lymphom des zentralen Nervensystems oder einer ZNS-Erkrankung in der Anamnese waren nicht einschließbar. Insgesamt wurden 74 Patienten eingeschlossen (d. h. einer Leukapherese unterzogen) und 68 Patienten wurden mit Tecartus behandelt. Drei Patienten erhielten kein Tecartus, weil es nicht hergestellt werden konnte. Zwei weitere Patienten wurden aufgrund einer Krankheitsprogression (Tod) nach der Leukapherese nicht behandelt. Ein Patient wurde nach Erhalt der Chemotherapie zur Lymphodepletion aufgrund eines anhaltenden aktiven Vorhofflimmerns nicht mit Tecartus behandelt. ITT war definiert als Anzahl aller Patienten, die einer Leukapherese unterzogen wurden. Eine Zusammenfassung der Baseline-Merkmale der Patienten ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4 Zusammenfassung der Baseline-Merkmale für ZUMA-2

Kategorie	Alle Leukapheresierten (ITT) (N = 74)
<i>Alter (Jahre)</i>	
Median (min., max.)	65 (38, 79)
≥ 65	58 %
Männlich	84 %
Mediane Anzahl vorheriger Therapien (min., max.)	3 (1, 5)

Kategorie	Alle Leukapheresierten (ITT) (N = 74)
<i>Subgruppe rezidiert/refraktär</i>	
Rezidiert nach Auto-SZT	42 %
Refraktär gegenüber der letzten MCL-Therapie	39 %
Rezidiert nach der letzten MCL-Therapie	19 %
Patienten mit Krankheitsstadium IV	86 %
Patienten mit Knochenmarkbeteiligung	51 %
<i>Morphologische Merkmale</i>	
Klassisches MCL	54 %
Blastoides MCL	26 %
Sonstiges	1 %
Unbekannt	19 %
<i>Bridging-Therapie erhalten</i>	
Ja	38 %
Nein	62 %
<i>Ki-67 IHC durch das Zentrallabor</i>	
N	49
Median	65 %
Auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; IHC: Immunohistochemie; max.: Maximum; MCL: Mantelzell-Lymphom; min.: Minimum.	

Tecartus wurde den Patienten verabreicht als intravenöse Einzel-Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg (zulässige Maximaldosis: 2×10^8 Zellen) im Anschluss an ein Chemotherapieschema zur Lymphodepletion von 500 mg/m^2 intravenösem Cyclophosphamid und 30 mg/m^2 intravenösem Fludarabin, beide verabreicht am 5., 4. und 3. Tag vor der Behandlung. Eine Bridging-Chemotherapie zwischen der Leukapherese und der Chemotherapie zur Lymphodepletion war zulässig, um die Krankheitslast zu kontrollieren.

Die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Freigabe des Arzneimittels betrug bei Patienten, die mit Tecartus behandelt wurden, 13 Tage (Spanne: 9 bis 20 Tage), und die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Tecartus-Infusion betrug 27 Tage (Spanne: 19 bis 74 Tage, mit Ausnahme eines Ausreißers von 134 Tagen). Die mediane Dosis betrug $2,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg. Alle Patienten erhielten die Tecartus-Infusion an Tag 0 und wurden für mindestens 7 Tage hospitalisiert.

Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*, ORR), ermittelt durch eine unabhängige Prüfungskommission anhand der Lugano-Kriterien von 2014. Die sekundären Endpunkte beinhalteten Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DOR), Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*, PFS) und die Schwere der unerwünschten Ereignisse.

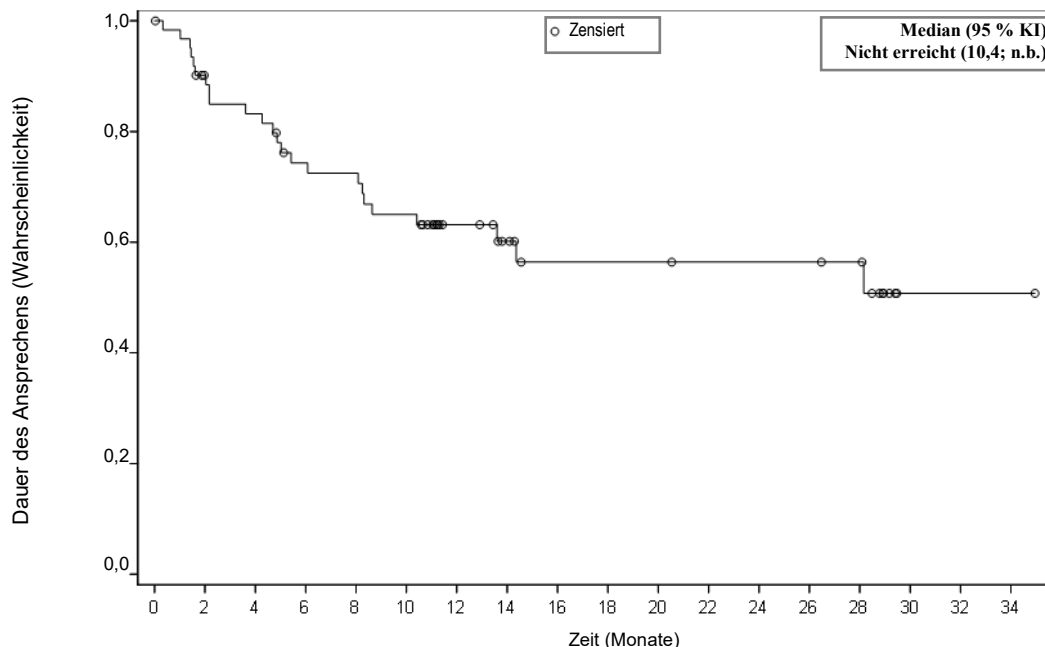
Es wurde ein Analyseset a priori definiert, das die ersten 60 mit Tecartus behandelten Patienten umfasste, die 6 Monate nach der Krankheitsbeurteilung in Woche 4 nach der Tecartus-Infusion bezüglich ihres Ansprechens ausgewertet wurden. In diesem Analyseset mit 60 Patienten betrug die ORR 93 % bei einer Rate der vollständigen Remission (*Complete Remission*, CR) von 67 %. Die ORR war signifikant höher als die vorab festgelegte historische Vergleichsrate von 25 %, bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 ($p < 0,0001$). Die Ergebnisse im ITT-Set sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse für ZUMA-2

Kategorie	Alle Leukapheresierten ^a (ITT) (N = 74)
Objektive Ansprechrate (ORR), n (%) [95 % KI]	62 (84 %) [73,4; 91,3]

Kategorie	Alle Leukapheresierten ^a (ITT) (N = 74)
Objektive Ansprechrate (ORR), n (%) [95 % KI]	62 (84 %) [73,4; 91,3]
CR n (%) [95 % KI]	44 (59 %) [47,4; 70,7]
PR n (%) [95 % KI]	18 (24 %) [15,1; 35,7]
Dauer des Ansprechens (DOR)^b	
Median in Monaten [95 % KI]	NE [10,4; n.b.]
Spanne ^c in Monaten	0,0+; 35,0+
Anhaltendes Ansprechen, CR+PR, CR, n (%) ^d	32 (43 %), 30 (41 %)
Progressionsfreies Überleben	
Median (Monate) [95 % KI]	16,2 [9,9; n.b.]
Gesamtüberleben	
Median (Monate) [95 % KI]	NE [24,6; n.b.]
6-Monats-OS (%) [95 % KI]	83,6 [72,9; 90,3]
12-Monats-OS (%) [95 % KI]	76,6 [65,1; 84,8]
24-Monats-OS (%) [95 % KI]	66,5 [52,8; 77,1]
Mediane Nachbeobachtung in Monaten (min., max.)	16,8 (7,2; 37,6)
KI: Konfidenzintervall; CR: vollständige Remission; ITT: Intent-to-Treat; n.b.: nicht bestimmbar; NE: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; PR: partielle Remission.	
a Von den 74 eingeschlossenen (d. h. leukapheresierten) Patienten erhielten 69 Patienten die Chemotherapie zur Lymphodepletion und 68 Patienten erhielten Tecartus.	
b Bei allen Respondern. Die DOR wird vom Zeitpunkt des ersten objektiven Ansprechens bis zum Zeitpunkt der Progression oder des Todes gemessen.	
c Ein + Zeichen weist auf einen zensierten Wert hin.	
d Am Datenerhebungstichtag. Prozentsätze werden anhand der Gesamtanzahl der Patienten im Analyseset als Nenner berechnet.	

Abbildung 1 Kaplan-Meyer-DOR im Intent-to-Treat-Set



Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tecartus eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Infusion von Tecartus zeigte sich eine initiale rasche Expansion der Anti-CD19-CAR-T-Zellen, gefolgt von einer Abnahme auf nahezu die Ausgangswerte nach 3 Monaten. Die Spitzenkonzentrationen der Anti-CD19-CAR-T-Zellen traten innerhalb der ersten 7 bis 15 Tage nach der Infusion auf.

Die Anzahl der Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Blut stand im Zusammenhang mit dem objektiven Ansprechen (CR oder PR) (Tabelle 6).

Tabelle 6 Kinetische Parameter der autologen Anti-CD19-transduzierten CD3-positiven Zellen in ZUMA-2

Anzahl der Anti-CD19-CAR-T-Zellen	Responder (CR oder PR) (N = 63)	Non-Responder (N = 5)	p-Wert
Spitzenwert (Zellen/ μ l) Median [min.; max.], n	97,52 [0,24; 2589,47], 62	0,39 [0,16; 22,02], 5	0,0020
AUC ₀₋₂₈ (Zellen/ μ l·Tage) Median [min.; max.], n	1386,28 [3,83 bis 2,77 x 10 ⁴], 62	5,51 [1,81; 293,86], 5	0,0013

Der p-Wert ist mittels Wilcoxon-Test berechnet

Die medianen Anti-CD19-CAR-T-Zell-Spitzenwerte betragen 74,08 Zellen/ μ l bei Patienten im Alter von \geq 65 Jahren (n = 39) und 112,45 Zellen/ μ l bei Patienten im Alter von < 65 Jahren (n = 28). Die medianen Anti-CD19-CAR-T-Zell-AUC-Werte betragen 876,48 Zellen/ μ l·Tag bei Patienten im Alter von \geq 65 Jahren und 1640,21 Zellen/ μ l·Tag bei Patienten im Alter von < 65 Jahren.

Das Geschlecht hatte keine signifikante Auswirkung auf die AUC_{Tag 0-28} und die C_{max} von Tecartus.

Es wurden keine Studien zu Tecartus an Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tecartus enthält genetisch modifizierte humane T-Zellen; daher existieren keine repräsentativen *In-vitro*-Assays, *Ex-vivo*-Modelle oder *In-vivo*-Modelle, die die toxikologischen Eigenschaften des humanen Produkts adäquat abbilden könnten. Folglich wurden keine traditionellen toxikologischen Studien, die bei einer Arzneimittel-Entwicklung eingesetzt werden, durchgeführt.

Es wurden keine Studien zur Karzinogenität oder Genotoxizität durchgeführt.

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkungen dieser Behandlung auf die Fertilität, Reproduktion und Entwicklung zu bewerten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cryostor CS10
Natriumchlorid
Humanalbumin

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Tecartus ist 1 Jahr haltbar, wenn es gefroren in der Dampfphase von Flüssigstickstoff ($\leq -150\text{ °C}$) aufbewahrt wird.

Nach dem Auftauen ist Tecartus bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) haltbar. Die Tecartus-Infusion sollte jedoch innerhalb von 30 Minuten nach vollständigem Auftauen beginnen, und die Gesamtdauer der Infusion soll 30 Minuten nicht überschreiten. Aufgetautes Arzneimittel darf nicht erneut eingefroren werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tecartus muss in der Dampfphase von Flüssigstickstoff ($\leq -150\text{ °C}$) aufbewahrt werden und muss gefroren bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um zu gewährleisten, dass lebensfähige, lebende autologe Zellen zur Verabreichung an den Patienten zur Verfügung stehen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Ethylenvinylacetat-Beutel für die Kryolagerung mit versiegeltem Zuführschlauch und zwei verfügbaren Spikeports; Inhalt ca. 68 ml Zelldispersion.

Ein Beutel für die Kryolagerung ist einzeln in einer Versandkassette aus Metall verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine Bestrahlung könnte zur Inaktivierung des Arzneimittels führen.

Für den Transport und die Beseitigung des Arzneimittels zu treffende Vorsichtsmaßnahmen

Innerhalb der Einrichtung muss Tecartus in geschlossenen, bruch- und auslaufsicheren Behältern transportiert werden.

Tecartus enthält genetisch modifizierte humane Blutzellen. Für nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs zu beachten. Alle Materialien, die mit Tecartus in Berührung gekommen sind (feste und flüssige Abfallmaterialien), sind entsprechend den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs zu handhaben und zu beseitigen.

Eine versehentliche Exposition gegenüber Tecartus muss vermieden werden. Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Materialien humanen Ursprungs zu beachten. Dazu gehören u. a. das Waschen des kontaminierten Hautbereichs und das Entfernen der kontaminierten Kleidung. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise in Berührung mit Tecartus gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1492/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH
IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON
MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER
„BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des

Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Kernelemente:

Verfügbarkeit von Tocilizumab und Qualifizierung der medizinischen Einrichtung

Um die Risiken im Zusammenhang mit der Tecartus-Behandlung zu minimieren, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sicherstellen, dass Krankenhäuser und ihre assoziierten Zentren, die Tecartus abgeben, über eine spezifische Qualifizierung gemäß dem vereinbarten Programm für die kontrollierte Distribution des Arzneimittels verfügen.

Vor der Behandlung von Patienten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die direkte Verfügbarkeit in der Klinik von mindestens 1 Dosis Tocilizumab zur Behandlung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) für jeden Patienten sorgen. Krankenhäuser und ihre assoziierten Zentren müssen innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben.

Tecartus wird nur an Krankenhäuser und zugehörige Zentren ausgeliefert, die qualifiziert sind und nur dann, wenn das an der Behandlung eines Patienten beteiligte medizinische Fachpersonal das Schulungsprogramm abgeschlossen hat.

Schulungsprogramm – Vor dem Inverkehrbringen von Tecartus im jeweiligen Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Schulungsprogramm für medizinisches Fachpersonal

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Tecartus in Verkehr gebracht wird, sämtliches medizinisches Fachpersonal, das voraussichtlich Tecartus verschreibt, abgibt und verabreicht, einen Leitfaden erhält, zur:

- Bereitstellung von Informationen über die Langzeit-Nachbeobachtungsstudie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit sowie über die Bedeutung an einer solchen Studie mitzuwirken
- Unterstützung der Identifizierung eines CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Unterstützung der Behandlung des CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Sicherstellung einer angemessenen Überwachung des CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Unterstützung der Bereitstellung aller relevanten Informationen für Patienten
- Sicherstellung, dass Nebenwirkungen in ausreichendem und angemessenem Umfang gemeldet werden
- Sicherstellung, dass detaillierte Anweisungen über das Auftauverfahren bereitgestellt werden
- Sicherstellung, dass vor Ort mindestens 1 Dosis Tocilizumab für jeden Patienten vor der Behandlung mit Tecartus zur Verfügung steht. Das qualifizierte Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden Zugang zu weiteren Dosen Tocilizumab haben

Schulungsprogramm für Patienten

Information und Aufklärung der Patienten zu:

- Risiken eines CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Tecartus
- Notwendigkeit, die Symptome unverzüglich dem behandelnden Arzt zu melden

- Notwendigkeit, sich nach der Tecartus-Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe der Einrichtung aufzuhalten, in der Tecartus gegeben wurde
- Notwendigkeit, den Patientenpass zu jedem Zeitpunkt mitzuführen

• **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Tecartus bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß einem vereinbarten Protokoll eine prospektive Studie auf Basis von Daten aus einem Register durchführen und deren Ergebnisse einreichen.	Zwischenberichte sind gemäß dem RMP einzureichen. 30. Juni 2042

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14a (4) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Zur Bestätigung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Tecartus bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL und des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei weiblichen, älteren und schwer kranken Patienten soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß einem vereinbarten Protokoll die Ergebnisse einer prospektiven Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einreichen, die auf Daten aus dem gleichen Register basieren, das zur Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Tecartus verwendet wurde.	30. September 2025
Zur Bestätigung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Tecartus bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die 24-Monate-Nachbeobachtungsdaten aller behandelten Patienten in Kohorte 1 der pivotalen Studie ZUMA-2 einreichen.	31. März 2022

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

METALLKASSETTE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tecartus 0,4 – 2×10^8 Zellen Infusionsdispersion
Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (CAR-positive, lebensfähige T-Zellen)

2. WIRKSTOFF(E)

Autologe humane T-Zellen, welche mit einem retroviralen Vektor transduziert wurden, der für einen Anti-CD19 chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, mit einer Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen/kg.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Cryostor CS10, Humanalbumin, Natriumchlorid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionsdispersion

Ein steriler Infusionsbeutel.

Inhalt: Ca. 68 ml Zelldispersion.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Nicht bestrahlen.

Nur zur intravenösen Anwendung.

Den Inhalt des Beutels während des Auftauens vorsichtig durchmischen.

KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden.

STOPP: Patienten-ID vor der Infusion bestätigen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Gefroren in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei ≤ -150 °C aufbewahren.
Nicht erneut einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Enthält genetisch modifizierte Zellen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1492/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Ch.-B.
Kite-Patienten-ID:
Zusätzliche Patienten-ID:
Name des Patienten:
Geburtsdatum des Patienten:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

Nicht zutreffend.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

INFUSIONSBEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Tecartus 0,4 – 2 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion
Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (CAR-positive, lebensfähige T-Zellen)
Nur zur intravenösen Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Ch.-B.
Kite-Patienten-ID:
Zusätzliche Patienten-ID:
Name des Patienten:
Geburtsdatum des Patienten:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Inhalt: Ca. 68 ml Zelldispersion.

6. WEITERE ANGABEN

Nur zur autologen Anwendung.
Patienten-ID verifizieren.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Tecartus 0,4 – 2 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion

Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (CAR-positive, lebensfähige T-Zellen)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen einen Patientenpass aushändigen. Lesen Sie ihn sorgfältig durch und befolgen Sie die darin enthaltenen Anweisungen.
- Zeigen Sie den Patientenpass stets beim Arzt oder beim medizinischen Fachpersonal vor, wenn Sie sich in Behandlung begeben oder wenn Sie ins Krankenhaus gehen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tecartus und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Tecartus erhalten?
3. Wie wird Tecartus angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tecartus aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tecartus und wofür wird es angewendet?

Tecartus ist ein Gentherapie-Arzneimittel, das zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms bei Erwachsenen angewendet wird. Es wird angewendet, wenn andere Arzneimittel bei Ihnen nicht mehr wirken (rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom). Das Arzneimittel wird speziell für Sie aus Ihren eigenen weißen Blutkörperchen hergestellt, die modifiziert wurden und als autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen bezeichnet werden.

Das Mantelzell-Lymphom ist eine Krebserkrankung eines Teils des Immunsystems (das Abwehrsystem des Körpers). Betroffen davon sind bestimmte weiße Blutkörperchen, die sogenannten B-Lymphozyten. Beim Mantelzell-Lymphom wachsen die B-Lymphozyten unkontrolliert und sammeln sich im Lymphgewebe, Knochenmark oder Blut an.

Wie Tecartus wirkt

Die weißen Blutkörperchen werden Ihrem Blut entnommen und genetisch modifiziert, damit sie die Krebszellen in Ihrem Körper gezielt angreifen können. Wenn Tecartus als Infusion in Ihr Blut gelangt, töten die modifizierten weißen Blutkörperchen die Krebszellen ab.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Tecartus erhalten?

Sie dürfen Tecartus nicht erhalten,

- wenn Sie allergisch gegen einen der in Abschnitt 6 genannten Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie vermuten, allergisch zu sein, bitten Sie Ihren Arzt um Rat.
- wenn Sie das Arzneimittel zur Verminderung der Anzahl der weißen Blutkörperchen in Ihrem Blut (*Chemotherapie zur Lymphodepletion*) nicht erhalten können (siehe auch Abschnitt 3, Wie wird Tecartus angewendet?).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Tecartus wird aus Ihren eigenen weißen Blutkörperchen hergestellt und darf nur Ihnen gegeben werden (*autologe Anwendung*).

Tests und Untersuchungen

Bevor Sie Tecartus erhalten, wird Ihr Arzt:

- Ihre Lunge, Ihr Herz, Ihre Nieren und Ihren Blutdruck untersuchen.
- Sie auf Anzeichen für Infektionen oder Entzündungen untersuchen und entscheiden, ob Sie behandelt werden müssen, bevor Sie Tecartus erhalten.
- prüfen, ob sich Ihre Krebserkrankung verschlechtert.
- Sie auf Anzeichen einer *Graft-versus-Host*-Reaktion untersuchen, die nach einer Transplantation auftreten kann. Dies tritt auf, wenn transplantierte Zellen Ihren Körper angreifen und dadurch Symptome wie Ausschlag, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und blutigen Stuhl hervorrufen.
- Ihren Harnsäurewert im Blut untersuchen und prüfen, wie viele Krebszellen in Ihrem Blut vorhanden sind. Daran ist zu erkennen, ob Sie wahrscheinlich eine Erkrankung entwickeln, die *Tumorlysesyndrom* genannt wird. Möglicherweise erhalten Sie Arzneimittel, um dieser Situation vorzubeugen.
- Tests auf das Vorliegen einer Hepatitis B, einer Hepatitis C oder einer HIV-Infektion durchführen.
- überprüfen, ob Sie in den vorangegangenen 6 Wochen geimpft wurden oder planen, sich in den nächsten Monaten impfen zu lassen.
- überprüfen, ob Sie zuvor eine Behandlung erhalten haben, die an das Protein mit dem Namen CD19 bindet.

In manchen Fällen ist es unter Umständen nicht möglich, die geplante Behandlung mit Tecartus durchzuführen. Wenn die Tecartus-Infusion um mehr als 2 Wochen, nachdem Sie die Chemotherapie zur Lymphodepletion erhalten haben, verschoben ist, benötigen Sie unter Umständen eine weitere Chemotherapie (siehe auch Abschnitt 3, Wie wird Tecartus angewendet?).

Nachdem Sie Tecartus erhalten haben

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal unverzüglich bzw. begeben Sie sich sofort in notärztliche Behandlung, wenn Folgendes bei Ihnen auftritt:

- Schüttelfrost, extreme Müdigkeit, Schwäche, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit, schneller oder unregelmäßiger Herzschlag, starke Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall; dies könnten Symptome eines *Zytokinsturms* sein. Messen Sie Ihre Körpertemperatur zweimal täglich über 3 bis 4 Wochen nach der Behandlung mit Tecartus. Wenn Ihre Körpertemperatur erhöht ist, suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf.
- Krampfanfälle, Zittern oder Sprachstörungen oder verwaschene Sprache, Verlust des Bewusstseins oder Bewusstseinseinschränkung, Verwirrtheit und Orientierungslosigkeit, Gleichgewichts- oder Koordinationsverlust.
- Fieber (z. B. Körpertemperatur über 38 °C), welches ein Anzeichen für eine Infektion sein kann.
- extreme Müdigkeit, Schwäche und Kurzatmigkeit; dies können Symptome eines Mangels an roten Blutkörperchen sein.
- höhere Anfälligkeit für Blutungen oder blaue Flecken; dies können Symptome geringer Konzentrationen von Blutplättchen im Blut sein.

Wenn einer oder mehrere der oben genannten Punkte auf Sie zutreffen (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Ihr Arzt wird Ihr Blutbild regelmäßig überprüfen, da die Anzahl der Blutkörperchen und anderer Blutbestandteile abnehmen kann.

Sie werden darum gebeten, sich für mindestens 15 Jahre in ein Register aufnehmen zu lassen, um die Langzeiteffekte von Tecartus besser zu verstehen.

Sie dürfen weder Blut, Organe, Gewebe noch Zellen für Transplantationen spenden.

Kinder und Jugendliche

Tecartus darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von Tecartus zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie, bevor Sie Tecartus erhalten, Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die Ihr Immunsystem schwächen (wie z. B. Kortikosteroide), da diese Arzneimittel Einfluss auf die Wirkung von Tecartus haben können.

Insbesondere dürfen Sie bestimmte Impfstoffe, sogenannte Lebendimpfstoffe, nicht erhalten:

- Während 6 Wochen, bevor Sie den kurzen Chemotherapiezyklus zur Lymphodepletion erhalten, um Ihren Körper auf die Tecartus-Zellen vorzubereiten.
- Während der Tecartus-Behandlung.
- Nach der Behandlung, während sich das Immunsystem wieder erholt.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine Impfung benötigen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten. Dies ist notwendig, weil die Wirkungen von Tecartus bei Schwangeren oder stillenden Frauen nicht bekannt sind und das Arzneimittel Ihrem ungeborenen Kind oder gestillten Kind schaden könnte.

- Wenn Sie nach der Behandlung mit Tecartus bemerken, dass Sie schwanger sind, oder vermuten, schwanger zu sein, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt.
- Vor Beginn der Behandlung wird bei Ihnen ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Tecartus sollte nur gegeben werden, wenn das Ergebnis zeigt, dass Sie nicht schwanger sind.

Besprechen Sie eine Schwangerschaft mit Ihrem Arzt, wenn Sie Tecartus erhalten haben.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tecartus kann in den ersten 8 Wochen nach der Verabreichung zu Problemen führen, wie z. B. verändertes oder getrübbtes Bewusstsein, Verwirrtheit und Krampfanfälle (Anfälle).

Sie dürfen nach der Tecartus-Behandlung mindestens 8 Wochen lang oder bis zu dem Zeitpunkt, an dem Ihr Arzt Sie informiert, dass Sie sich vollständig erholt haben, kein Fahrzeug führen, keine Maschinen bedienen und nicht an Aktivitäten teilnehmen, die Ihre volle Aufmerksamkeit erfordern.

Tecartus enthält Natrium, Dimethylsulfoxid (DMSO) und Gentamicin

Dieses Arzneimittel enthält 300 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Infusion. Dies entspricht 15 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Das Arzneimittel enthält außerdem DMSO und Gentamicin, die schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen können.

3. Wie wird Tecartus angewendet?

Tecartus wird Ihnen immer von medizinischem Fachpersonal verabreicht.

- Da Tecartus aus Ihren eigenen weißen Blutkörperchen hergestellt wird, werden Ihnen Zellen entnommen, um Ihr Arzneimittel herzustellen. Ihr Arzt wird Ihnen mittels eines Venenkatheters Blut abnehmen (dieses Verfahren wird *Leukapherese* genannt). Ein Teil Ihrer weißen Blutkörperchen wird von Ihrem Blut getrennt und der Rest Ihres Blutes wird Ihrer Vene wieder zugeführt. Dies kann 3 bis 6 Stunden dauern und muss unter Umständen wiederholt werden.
- Ihre weißen Blutkörperchen werden an eine Herstellungsstätte versendet, um Tecartus für Sie herzustellen. In der Regel dauert es etwa 2 bis 3 Wochen, um Tecartus herzustellen, dieser Zeitraum kann jedoch variieren.

Vor der Tecartus-Behandlung gegebene Arzneimittel

Einige Tage bevor Sie Tecartus erhalten, wird Ihnen eine Chemotherapie zur Lymphodepletion verabreicht; diese sorgt dafür, dass sich die modifizierten weißen Blutkörperchen in Tecartus in Ihrem Körper vermehren können, wenn Sie das Arzneimittel erhalten.

In den 30 bis 60 Minuten, bevor Sie Tecartus erhalten, werden Ihnen möglicherweise weitere Arzneimittel gegeben. Damit soll Infusionsreaktionen und Fieber vorgebeugt werden. Diese weiteren Arzneimittel können unter anderem sein:

- Paracetamol.
- Ein Antihistaminikum wie Diphenhydramin.

Wie Ihnen Tecartus gegeben wird

Tecartus wird Ihnen immer von einem Arzt in einem qualifizierten Behandlungszentrum verabreicht.

- Tecartus wird als Einzeldosis verabreicht.
- Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden Ihnen eine einzige Tecartus-Infusion mittels eines Venenkatheters (*intravenöse Infusion*) über ca. 30 Minuten verabreichen.
- Tecartus ist die genetisch modifizierte Version Ihrer weißen Blutkörperchen. Ihre medizinischen Fachkräfte, die das Arzneimittel handhaben, werden daher angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe und Schutzbrille tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden. Zudem werden sie bei der Reinigung oder Beseitigung von Material, das mit Tecartus in Berührung gekommen ist, die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs einhalten.

Nachdem Sie Tecartus erhalten haben

- Sie sollten sich nach der Tecartus-Behandlung mindestens 4 Wochen lang in der Nähe des Krankenhauses aufhalten, in dem Sie behandelt wurden. Ihr Arzt wird empfehlen, dass Sie mindestens 10 Tage lang täglich wieder ins Krankenhaus kommen oder dass Sie in den ersten 10 Tagen nach der Tecartus-Behandlung stationär im Krankenhaus bleiben. Dies erfolgt, damit Ihr Arzt prüfen kann, ob Ihre Behandlung wirkt, und Ihnen helfen kann, wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten.

Wenn Sie Arzttermine versäumen, rufen Sie Ihren Arzt oder Ihr Behandlungszentrum so schnell wie möglich an, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Versuchen Sie nicht, Ihre Nebenwirkungen eigenständig zu behandeln.

Tecartus kann Nebenwirkungen haben, die unter Umständen schwerwiegend oder lebensbedrohlich sind. **Begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung**, wenn nach der Tecartus-Infusion eine oder mehrere der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Fieber, Schüttelfrost, verringerter Blutdruck mit Symptomen wie Schwindelgefühl und Benommenheit oder Flüssigkeit in den Lungen; diese Symptome können schwerwiegender Natur sein und tödlich verlaufen (bei allen handelt es sich um Symptome einer Erkrankung mit der Bezeichnung *Zytokinsturm*).
- Verlust des Bewusstseins oder Bewusstseins Einschränkung, Verwirrtheit oder Gedächtnisverlust aufgrund von Störungen der Gehirnfunktion, Sprachstörungen oder verwaschene Sprache, unwillkürliches Zittern (*Tremor*), Anfälle (*Krampfanfälle*), plötzlich auftretende Verwirrtheit mit Unruhe, Orientierungslosigkeit, Halluzinationen oder Reizbarkeit (Delirium).
- Fieber, Schüttelfrost; dies können Anzeichen für eine Infektion sein.

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Weitere mögliche Nebenwirkungen sind nachfolgend aufgeführt. Wenn diese Nebenwirkungen schwerwiegend oder ernsthaft werden, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Ungewöhnlich niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen, was Ihr Infektionsrisiko erhöhen kann.
- Niedrige Anzahl der Blutplättchen (*Thrombozytopenie*).
- Veränderung der Blutgerinnungsfähigkeit: Symptome können unter anderem starke oder anhaltende Blutungen oder Blutergüsse sein.
- Hoher Blutdruck.
- Verminderte Anzahl roter Blutkörperchen (Zellen, die Sauerstoff transportieren): Symptome können unter anderem extreme Müdigkeit mit Kraftlosigkeit sein.
- Extreme Müdigkeit.
- Schneller oder langsamer Herzschlag.
- Abnahme des Sauerstoffs, der das Körpergewebe erreicht: Symptome können unter anderem eine Veränderung Ihrer Hautfarbe, Verwirrtheit und eine schnelle Atmung sein.
- Kurzatmigkeit, Husten.
- Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Bauchschmerzen, Erbrechen, Schwierigkeiten beim Schlucken.
- Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Knochenschmerzen, Schmerzen in den Körperextremitäten.
- Energie- oder Kraftlosigkeit, Muskelschwäche, Schwierigkeiten bei Bewegungen, Muskelkrämpfe.
- Kopfschmerzen.
- Nierenprobleme, wodurch Ihr Körper Flüssigkeit zurückhält, Ansammlung von Flüssigkeiten im Gewebe (*Ödem*), die zu Gewichtszunahme und Atembeschwerden führen kann, verminderte Urinausscheidung.
- Hohe Harnsäurespiegel, die sich bei Bluttests zeigen.
- Niedrige Natrium-, Phosphat-, Kalium- oder Kalziumspiegel, die sich bei Bluttests zeigen.
- Verminderter Appetit, wunder Mund.
- Schlafstörungen, Angst.
- Schwellungen in den Gliedmaßen, Flüssigkeitsansammlung um die Lunge (*Pleuraerguss*).
- Hautausschlag.
- Niedrige Konzentrationen von Immunglobulinen, die sich bei Bluttests zeigen; dies kann zu Infektionsneigung führen.
- Erhöhung der Leberenzyme, die sich bei Bluttests zeigen.
- Blutgerinnsel: Symptome können unter anderem Schmerzen in der Brust oder im oberen Rücken, Atembeschwerden, Bluthusten oder krampfartige Schmerzen, Schwellung in einem Bein und warme sowie dunkel gefärbte Haut um den schmerzenden Bereich sein.
- Nervenschmerzen.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Niedrige Albuminspiegel, die sich bei Bluttests zeigen.
- Starke Blutungen.
- Unregelmäßiger Herzschlag (Arrhythmie).
- Unkontrollierbare Zuckungen von Körperteilen.
- Mundtrockenheit, mangelnde Flüssigkeitsaufnahme (Dehydrierung).
- Atemnot (Respiratorische Insuffizienz).
- Atembeschwerden, die dazu führen, dass Sie keinen ganzen Satz sprechen können; Husten aufgrund von Flüssigkeit in den Lungen.
- Erhöhung des Drucks in Ihrem Schädel.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Tecartus aufzubewahren?**Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bestimmt.**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Dieses Arzneimittel darf nach dem auf dem Etikett des Behältnisses und dem Infusionsbeutel nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwendet werden.

Dieses Arzneimittel ist gefroren in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei $\leq -150\text{ °C}$ aufzubewahren, bis es für die Anwendung aufgetaut wird. Nicht erneut einfrieren.

Dieses Arzneimittel enthält genetisch modifizierte humane Blutzellen. Für nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs zu beachten. Da dieses Arzneimittel von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal verabreicht wird, ist dieses für dessen richtige Entsorgung verantwortlich. Diese Maßnahmen tragen zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**Was Tecartus enthält**

Der Wirkstoff ist: autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen. Jeder patientenspezifische Einzel-Infusionsbeutel enthält eine Dispersion von Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 ml für eine Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen/kg.

Die sonstigen Bestandteile sind: Cryostor CS10, Natriumchlorid, Humanalbumin. Siehe Abschnitt 2, „Tecartus enthält Natrium“.

Wie Tecartus aussieht und Inhalt der Packung

Tecartus ist eine klare bis opake, weiße bis rote Infusionsdispersion, die in einem Infusionsbeutel geliefert wird, der einzeln in einer Metallkassette verpackt ist. Ein einzelner Infusionsbeutel enthält ca. 68 ml Zelldispersion.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

<----->

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Es ist wichtig, dass Sie den gesamten Inhalt dieses Verfahrens vor der Verabreichung von Tecartus lesen.

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels

- Tecartus enthält genetisch modifizierte Zellen. Die für solche Produkte lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Materialien humanen Ursprungs sind zu beachten.
- Innerhalb der Einrichtung muss Tecartus in geschlossenen, bruch- und auslaufsicheren Behältern transportiert werden.
- Tecartus wird aus autologem Blut des Patienten hergestellt, das mittels Leukapherese gewonnen wird. Das vom Patienten stammende Leukapheresat und Tecartus können ein Risiko zur Übertragung infektiöser Viren auf das medizinische Fachpersonal, das das Produkt handhabt, bergen. Dementsprechend muss medizinisches Fachpersonal bei der Handhabung des Leukapheresats oder von Tecartus geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe und Schutzbrille tragen), um eine potenzielle Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Vorbereitung für die Infusion

- Verifizieren Sie, dass die Identität (ID) des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf der Tecartus-Metallkassette übereinstimmt.
- Der Tecartus-Infusionsbeutel darf nicht aus der Metallkassette genommen werden, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Nehmen Sie den Infusionsbeutel, nachdem die Patienten-ID bestätigt wurde, aus der Metallkassette.
- Stellen Sie sicher, dass die Patienteninformationen auf dem Etikett der Metallkassette mit denen auf dem Etikett des Beutels übereinstimmen.
- Untersuchen Sie den Infusionsbeutel vor dem Auftauen auf Unversehrtheit. Wenn der Beutel beschädigt ist, halten Sie die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs ein (oder nehmen Sie direkt Kontakt mit Kite auf).
- Verpacken Sie den Infusionsbeutel in einen zweiten Beutel.
- Tauen Sie Tecartus bei ca. 37 °C unter Verwendung eines Wasserbads oder einer Methode zum trockenen Auftauen auf, bis im Infusionsbeutel kein Eis mehr sichtbar ist. Mischen Sie den Beutelinhalt vorsichtig durch, um Klumpen von Zellmaterial aufzulösen. Wenn weiterhin Zellklumpen sichtbar sind, mischen Sie den Beutelinhalt weiter vorsichtig durch. Kleine Klumpen von Zellmaterial sollten sich durch vorsichtiges manuelles Durchmischen auflösen lassen. Tecartus darf vor der Infusion nicht gewaschen, zentrifugiert und/oder in einem neuen Medium resuspendiert werden. Das Auftauen sollte ca. 3 bis 5 Minuten dauern.
- Nach dem Auftauen ist Tecartus bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) stabil. Die Infusion sollte jedoch innerhalb von 30 Minuten nach vollständigem Auftauen beginnen.

KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden.

Verabreichung

- Das Arzneimittel muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum von einem Arzt verabreicht werden, der in der Behandlung von hämatologischen Neoplasien erfahren ist und der in der Verabreichung von Tecartus und dem Management von Patienten, die mit Tecartus behandelt werden, geschult ist.
- Stellen Sie sicher, dass vor der Infusion und während der Nachbeobachtung mindestens 1 Dosis Tocilizumab pro Patient sowie Notfallausrüstung zur Anwendung bereitstehen. Krankenhäuser und assoziierte Zentren müssen innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben.
- Die Identität des Patienten ist mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf dem Infusionsbeutel abzugleichen.
- Tecartus ist nur zur autologen Anwendung bestimmt.
- Tecartus ist als intravenöse Infusion durch einen latexfreien Infusionsschlauch ohne leukozytendepletierenden Filter innerhalb von 30 Minuten entweder mittels Schwerkraft oder über eine peristaltische Pumpe zu verabreichen.
- Schütteln Sie den Beutel sanft während der Infusion, um ein Verklumpen der Zellen zu vermeiden. Der gesamte Inhalt des Infusionsbeutels sollte infundiert werden.
- Sterile Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol Natrium pro ml) ist zum Spülen der Schläuche vor der Infusion sowie zum Spülen danach zu verwenden. Nach der Infusion des gesamten Volumens von Tecartus ist der Infusionsbeutel mit 10 bis 30 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) nachzuspülen (*back priming*), um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich infundiert werden.

Beseitigung von Tecartus

- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien, die mit Tecartus in Berührung gekommen sind (feste und flüssige Abfallmaterialien), sind entsprechend den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs zu handhaben und zu beseitigen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise in Berührung mit Tecartus gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

Versehentliche Exposition

- Eine versehentliche Exposition gegenüber Tecartus muss vermieden werden. Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Materialien humanen Ursprungs zu beachten. Dazu gehören u. a. das Waschen des kontaminierten Hautbereichs und das Entfernen der kontaminierten Kleidung.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.