

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tecartus 0.4 – 2×10^8 ċelluli dispersjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Tecartus (brexucabtagene autoleucel) huwa prodott ibbażat fuq ċelluli awtologi modifikati ġenetikament li fih ċelluli T transdotti *ex vivo* bl-użu ta' vettur retrovirali li jesprimi riċettur ta' antiġen kimeriku (CAR, chimeric antigen receptor) anti-CD19 magħmul minn framment varjabbli ta' katina singola (scFv, single chain variable fragment) anti-CD19 tal-ġrieden marbut ma' dominju kostimulanti CD28 u dominju ta' sinjalar CD3-zeta.

2.2 Għamla kwalitattiva u kwantitattiva

Limfoma taċ-ċelluli mantle

Kull borża tal-infużjoni speċifika għall-pazjent ta' Tecartus fiha brexucabtagene autoleucel f'koncentrazzjoni dipendenti mil-lott ta' ċelluli T awtologi modifikati ġenetikament biex jesprimu riċettur ta' antiġen kimeriku anti-CD19 (ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR). Il-prodott mediċinali huwa ppakkjat f'borża tal-infużjoni waħda li b'mod globali fiha dispersjoni ta' ċelluli għall-infużjoni ta' doża fil-mira ta' 2×10^6 ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR anti-CD19/kg ta' piż tal-ġisem (firxa: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ ċelluli/kg), b'massimu ta' 2×10^8 ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR anti-CD19 sospiżi f'soluzzjoni ta' Cryostor CS10.

Kull borża tal-infużjoni fiha madwar 68 mL ta' dispersjoni għall-infużjoni.

Lewkimja limfoblastika akuta

Kull borża tal-infużjoni speċifika għall-pazjent ta' Tecartus fiha brexucabtagene autoleucel f'koncentrazzjoni dipendenti mil-lott ta' ċelluli T awtologi modifikati ġenetikament biex jesprimu riċettur ta' antiġen kimeriku anti-CD19 (ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR). Il-prodott mediċinali huwa ppakkjat f'borża tal-infużjoni waħda li b'mod globali fiha dispersjoni ta' ċelluli għall-infużjoni ta' doża fil-mira ta' 1×10^6 ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR anti-CD19/kg ta' piż tal-ġisem, b'massimu ta' 1×10^8 ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR anti-CD19 sospiżi f'soluzzjoni ta' Cryostor CS10.

Kull borża tal-infużjoni fiha madwar 68 mL ta' dispersjoni għall-infużjoni.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 300 mg sodium.

Kull doża fiha 0.05 mL ta' dimethyl sulfoxide (DMSO) f'kull mL ta' Tecartus.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Dispersjoni għall-infużjoni.

Dispersjoni minn ċara għal opaka, minn bajda għal hamra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Limfoma taċ-ċelluli mantle

Tecartus huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma taċ-ċelluli mantle (MCL, mantle cell lymphoma) li rkadiet jew reżistenti wara żewġ għażliet jew aktar ta' terapija sistemika inkluż inibitur ta' tyrosine kinase ta' Bruton (BTK, Bruton's tyrosine kinase).

Lewkimja limfoblastika akuta

Tecartus huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'età minn 26 sena 'l fuq b'lewkimja limfoblastika akuta (ALL, acute lymphoblastic leukaemia) prekursor taċ-ċelluli B li rkadiet jew reżistenti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Tecartus irid jingħata f'ċentru ta' trattament ikkwalifikat minn tabib b'esperjenza fit-trattament ta' tumuri malinni ematoloġiċi u mħarrġa fl-għoti u l-immanigġjar ta' pazjenti ttrattati b'Tecartus. Qabel l-infużjoni, irid ikun hemm disponibbli mill-inqas doża waħda ta' tocilizumab sabiex jintuża f'każ ta' sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (CRS, cytokine release syndrome) kif ukoll tagħmir ta' emergenza. Iċ-ċentru ta' trattament ikkwalifikat irid ikollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża preċedenti. F'każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas tal-mediċina li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas ta' mediċini tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, għandu jkun hemm miżuri alternattivi xierqa minflok tocilizumab għat-trattament ta' CRS disponibbli qabel l-infużjoni.

Pożoloġija

Tecartus huwa maħsub għal użu awtologu biss (ara sezzjoni 4.4).

Limfoma taċ-ċelluli mantle

It-trattament jikkonsisti minn doża waħda għall-infużjoni li fiha dispersjoni għall-infużjoni ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR f'kontenitur wieħed. Id-doża fil-mira hija ta' 2×10^6 ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR għal kull kg ta' piż tal-ġisem (firxa: 1×10^6 – 2×10^6 ċelluli/kg), b'massimu ta' 2×10^8 ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR għal pazjenti ta' 100 kg jew aktar.

Tecartus huwa rakkomandat li jiġi infuż 3 sa 14-il jum wara t-tlestija tal-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti għall-pazjenti b'MCL. Id-disponibbiltà tat-trattament trid tiġi kkonfermata qabel ma jinbeda l-kors li jnaqqas il-limfoċiti.

Qabel it-trattament (kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti) għall-pazjenti b'MCL

- Kors ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti li jikkonsisti minn cyclophosphamide 500 mg/m² u fludarabine 30 mg/m² irid jingħata qabel l-infużjoni ta' Tecartus. Il-jiem rakkomandati huma fil-hames, ir-raba', u t-tielet jum qabel l-infużjoni ta' Tecartus.

Lewkimja limfoblastika akuta

It-trattament jikkonsisti minn doża waħda għall-infużjoni li fiha dispersjoni għall-infużjoni ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR f'kontenitur wieħed. Id-doża fil-mira hija ta' 1×10^6 ċelluli T

vijabbli pożittivi għal CAR għal kull kg ta' piż tal-ġisem, b'massimu ta' 1×10^8 ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR għal pazjenti ta' 100 kg u aktar.

Tecartus huwa rakkomandat li jiġi infuż 2 sa 14-il jum wara t-tlestija tal-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti għall-pazjenti b'ALL. Id-disponibbiltà tat-trattament trid tiġi kkonfermata qabel ma jinbeda l-kors li jnaqqas il-limfoċiti.

Trattament minn qabel (kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti) għall-pazjenti b'ALL

Kors ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti li jikkonsisti minn cyclophosphamide 900 mg/m² fuq medda ta' 60 minuta jrid jingħata qabel l-infużjoni ta' Tecartus. Dan huwa rakkomandat fit-tieni jum qabel l-infużjoni ta' Tecartus. Fludarabine 25 mg/m² fuq medda ta' 30 minuta jrid jingħata qabel l-infużjoni ta' Tecartus. Il-jiem rakkomandati huma fir-raba', it-tielet u t-tieni jum qabel l-infużjoni ta' Tecartus.

Limfoma taċ-ċelluli mantle u lewkimja limfoblastika akuta

Medikazzjoni minn qabel

- Biex jiġu minimizzati reazzjonijiet għall-infużjoni akuti potenzjali, huwa rakkomandat li l-pazjenti jingħataw medikazzjoni minn qabel b'paracetamol 500 sa 1,000 mg oralment u diphenhydramine 12.5 sa 25 mg ġol-vini jew orali (jew ekwivalenti) madwar siegħa qabel l-infużjoni.
- Mhuwiex rakkomandat użu profilattiku ta' kortikosteroidi sistemici (ara sezzjoni 4.5).

Monitoraġġ qabel l-infużjoni

- F'xi gruppi ta' pazjenti f'riskju, jista' jkun indikat ittardjar tal-infużjoni ta' Tecartus (ara sezzjoni 4.4- Raġunijiet għall-ittardjar tat-trattament).

Monitoraġġ wara l-infużjoni

- Il-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati kuljum għall-ewwel 10 jiem wara l-infużjoni għal sinjali u sintomi ta' CRS, avvenimenti newroloġici u tossiċitajiet oħra potenzjali. It-tobba għandhom jikkunsidraw dħul l-isptar għall-ewwel 10 jiem wara l-infużjoni jew mal-ewwel sinjali/sintomi ta' CRS u/jew avvenimenti newroloġici.
- Wara l-ewwel 10 jiem mill-infużjoni, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat skont id-diskrezzjoni tat-tabib.
- Il-pazjenti jridu jingħataw istruzzjonijiet biex jibqgħu fil-viċinanzi (mhux aktar minn sagħtejn ta' vvjaġġar 'il bogħod) ta' centru ta' trattament ikkwalfikat għal mill-inqas 4 ġimghat wara l-infużjoni.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena.

Pazjenti seropożittivi għall-virus tal-epatite B (HBV, hepatitis B virus), għall-virus tal-epatite C (HCV, hepatitis C virus), jew għall-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV, human immunodeficiency virus) M'hemm l-ebda esperjenza bil-manifattura ta' Tecartus għal pazjenti b'test pożittiv għall-infezzjoni bl-HIV, bl-HBV attiva, jew bl-HCV attiva. Għalhekk, ir-riskju/il-benefiċċju f'din il-popolazzjoni għadhom ma ġewx determinati s'issa.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Tecartus fit-tfal u l-adolesxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Tecartus huwa għal użu ġol-vini biss.

Tecartus ma jridx jiġi rradjat. TUZAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.

Qabel l-ġhoti, irid jiġi kkonfermat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni unika tal-pazjent fuq il-borża tal-infużjoni u l-kasett ta' Tecartus.

Għoti

- Ma jridx jintuża filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.
- Tocilizumab u tagħmir ta' emergenza jridu jkunu disponibbli qabel l-infużjoni u matul il-perjodu ta' monitoraġġ. F'każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minħabba nuqqas tal-medicina li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas ta' medicini tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini, għandu jkun hemm miżuri alternattivi xierqa minflok tocilizumab għat-trattament ta' CRS disponibbli qabel l-infużjoni.
- Għal użu awtologu biss, ivverifika li l-ID tal-pazjent taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-borża ta' Tecartus.
- Ladarba t-tubu jkun ġie pprajmjat, infuza l-kontenut kollu tal-borża ta' Tecartus fi żmien 30 minuta bil-gravità jew b'pompa peristaltika.

Għal istruzzjonijiet dettaljati fuq il-preparazzjoni, l-ġhoti, l-esponiment aċċidentali u r-rimi ta' Tecartus, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Il-kontraindikazzjonijiet tal-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti jridu jiġu kkunsidrati.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tracċabilità

Għandhom jiġu applikati r-rekwiżiti ta' tracċabilità ta' prodotti medicinali ta' terapija avvanzata bbażati fuq cellululi. Sabiex tiġi żgurata t-tracċabilità, l-isem tal-prodott, in-numru tal-lott u l-isem tal-pazjent ittrattat iridu jinżammu għal perjodu ta' 30 sena.

Użu awtologu

Tecartus huwa maħsub biss għal użu awtologu u ma jridx, taht l-ebda ċirkostanza, jingħata lil pazjenti oħra. Qabel l-infużjoni, l-identità tal-pazjent trid taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-borża tal-infużjoni u l-kasett ta' Tecartus. Tagħmilx infużjoni ta' Tecartus jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta tal-kasett speċifika għall-pazjent ma taqbilx mal-identità tal-pazjent intenzjonat.

Ġenerali

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet tal-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti jridu jiġu kkunsidrati.

Monitoraġġ wara l-infużjoni

Il-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati kuljum għall-ewwel 10 ijiem wara l-infużjoni għal sinjali u sintomi ta' CRS, avvenimenti newroloġiċi u tossicitajiet oħra potenzjali. It-tobba għandhom jikkunsidraw dħul l-isptar għall-ewwel 10 ijiem wara l-infużjoni jew mal-ewwel sinjali/sintomi ta' CRS u/jew avvenimenti newroloġiċi. Wara l-ewwel 10 ijiem mill-infużjoni, il-pazjent irid jiġi mmonitorjat skont id-diskrezzjoni tat-tabib.

Agħti parir lill-pazjenti biex jibqgħu fil-viċinanzi ta' centru ta' trattament ikkwalifikat għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-infużjoni u biex ifittxu attenzjoni medika immedjata f'każ li jseħhu sinjali jew

sintomi ta' CRS jew reazzjonijiet avversi newroloġiċi. Il-monitoraġġ tas-sinjali vitali u l-funzjonijiet tal-organi jrid jiġi kkunsidrat skont is-severità tar-reazzjoni.

Raġunijiet għall-ittardjar tat-trattament

Minhabba r-riskji assoċjati ma' trattament b'Tecartus, l-infużjoni trid tiġi ttardjata jekk pazjent ikollu xi waħda mill-kondizzjonijiet li ġejjin:

- Reazzjonijiet avversi serji mhux riżolti (speċjalment reazzjonijiet pulmonari, reazzjonijiet kardijaċi, jew pressjoni baxxa) inklużi dawk minn kimoterapija preċedenti.
- Infezzjoni jew marda infjammatorja attiva mhux ikkontrollata.
- Marda tat-trapjant kontra l-ospitant (GvHD, graft-versus-host disease) attiva.

F'xi każijiet, it-trattament jista' jiġi ttardjat wara l-għoti tal-kors ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti. Jekk l-infużjoni tiġi ttardjata għal aktar minn ġimagħtejn wara li l-pazjent ikun irċieva l-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti, il-kors ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti jrid jerġa' jingħata (ara sezzjoni 4.2)

Ittestjar seroloġiku

L-ittestjar għal HBV, HCV, u HIV irid isir qabel ma jingabru ċ-ċelluli għall-manifattura ta' Tecartus (ara sezzjoni 4.2).

Donazzjoni ta' demm, organi, tessuti u ċelluli

Pazjenti ttrattati b'Tecartus ma jridux jagħtu demm, organi, tessuti, jew ċelluli għal trapjant.

Limfoma attiva tas-sistema nervuża ċentrali (CNS, central nervous system)

M'hemm l-ebda esperjenza ta' użu ta' dan il-prodott mediċinali f'pazjenti b'limfoma attiva tas-CNS iddefinita bħala metastasi fil-moħħ ikkonfermata permezz ta' immaġini. F'ALL, il-pazjenti asintomatiċi b'massimu ta' marda CNS-2 (iddefinita bħala ċelluli bojod tad-demm ta' $<5/\mu\text{L}$ fil-fluwidu spinali ċerebrali bi preżenza ta' limfoblasti) mingħajr bidliet newroloġiċi klinikament evidenti kienu ttrattati b'Tecartus, madankollu, id-*data* hija limitata f'din il-popolazzjoni. Għalhekk, il-benefiċċju/ir-riskju ta' Tecartus ma ġiex determinat f'dawn il-popolazzjonijiet.

Marda konkomitanti

Pazjenti b'passat mediku ta' jew b'disturb attiv tas-CNS jew b'funzjoni inadegwata tal-kliewi, tal-fwied, tal-pulmun, jew tal-qalb kienu esklużi mill-istudji. Dawn il-pazjenti aktarx li jkunu aktar vulnerabbli għall-konsegwenzi tar-reazzjonijiet avversi deskritti hawn taħt u jkunu jeħtieġu attenzjoni speċjali.

Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina

Kważi l-pazjenti kollha esperjenzaw xi grad ta' CRS. CRS sever, li jista' jkun fatali, ġie osservat b'Tecartus bi żmien medjan sal-bidu ta' 3 ijiem (firxa: 1 sa 13-il jum). Il-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' dawn l-avvenimenti, bħal deni għoli, pressjoni baxxa, ipossja, tkexxix ta' bard, takikardija u wġiġħ ta' ras (ara sezzjoni 4.8). CRS għandu jiġi mmaniġġjat skont id-diskrezzjoni tat-tabib, abbażi tal-preżentazzjoni klinika tal-pazjent u skont l-algoritmu tal-immaniġġjar ta' CRS iprovdut fit-Tabella 1.

Id-dijanjosji ta' CRS teħtieġ li jiġu esklużi kawżi alternattivi ta' rispons infjammatorju sistemiku, inkluża infezzjoni.

Immaniġġjar ta' sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina assoċjat ma' Tecartus

Qabel l-infużjoni ta' Tecartus, irid ikun hemm fuq il-post u disponibbli għall-għoti mill-inqas doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent, inibitur tar-riċettur ta' interleukin-6 (IL-6). Iċ-ċentru ta' trattament ikkwalifikat irid ikollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn

kull doża preċedenti. F'każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas tal-medicina li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas ta' medicini tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini, iċ-ċentru ta' trattament għandu jkollu aċċess għal miżuri alternattivi xierqa minflok tocilizumab għat-trattament ta' CRS.

Ġew żviluppati algoritmi ta' trattament biex jittaffew xi wħud mis-sintomi ta' CRS esperjenzati mill-pazjenti fuq Tecartus. Dawn jinkludu l-użu ta' tocilizumab jew tocilizumab u kortikosteroidi, kif mogħti fil-qosor fit-Tabella 1. Pazjenti li jesperjenzaw CRS ta' Grad 2 jew ogħla (eż. pressjoni baxxa, li ma jirrispondux għall-fluwidi, jew li jkollhom ipossja li tkun teħtiegħ ossiġenazzjoni supplimentali) jridu jiġu mmonitorjati b'telemetrija kardijaka u ossimetrija tal-polz kontinwi. Għal pazjenti li jesperjenzaw CRS sever, ikkunsidra li tagħmel ekokardjogramma sabiex tivvaluta l-funzjoni kardijaka. Għal CRS sever jew ta' periklu għall-hajja, ikkunsidra terapija ta' sostenn ta' kura intensiva.

CRS huwa magħruf li huwa assoċjat ma' disfunzjoni tal-organu fil-mira (eż., tal-fwied, tal-kliewi, tal-qalb, u tal-pulmun). Barra minn hekk, patoloġiji sottostanti tal-organi jistgħu jaggravaw fl-ambjent ta' CRS. Pazjenti b' disfunzjoni kardijaka medikament sinifikanti jridu jiġu mmanigġjati skont l-istandards ta' kura kritika u għandhom jiġu kkunsidrati miżuri bħal ekokardjografija. F'xi każijiet, jistgħu jseħħu sindrome ta' attivazzjoni ta' makrofaġi (MAS, macrophage activation syndrome) u limfoistjoċitozi emofagoċitika (HLH, haemophagocytic lymphohistiocytosis) fl-ambjent ta' CRS.

Evalwazzjoni għal limfoistjoċitozi emofagoċitika/sindrome ta' attivazzjoni ta' makrofaġi (HLH/MAS, haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome) għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti b'CRS sever jew li ma kellux rispons.

Tecartus jibqa' jespandi u jippersisti wara għoti ta' tocilizumab u kortikosteroidi. Antagonisti tal-fattur tan-nekrozi tat-tumur (TNF, tumour necrosis factor) mhumiex rakkomandati għall-immaniġġjar ta' CRS assoċjat ma' Tecartus.

Tabella 1 Gwida ta' klassifikazzjoni u mmaniġġjar ta' CRS

Grad ta' CRS (a)	Tocilizumab	Kortikosteroidi
Grad 1 Is-sintomi jeħtieġu trattament sintomatiku biss (eż., deni, dardir, għeja, uġiġħ ta' ras, mijalġja, telqa kbira).	Jekk ma jkunx hemm titjib wara 24 siegħa, aġħti tocilizumab 8 mg/kg ġol-vini fuq perjodu ta' siegħa (taqbiżx 800 mg).	N/A
Grad 2 Is-sintomi jeħtieġu u jirrispondu għal intervent moderat. Ħtieġa ta' ossiġnu ta' inqas minn 40% FiO ₂ jew pressjoni baxxa li tirrispondi għal fluwidi jew doża baxxa ta' vasopressur wieħed jew tossiċità tal-organi ta' Grad 2 (b).	Agħti tocilizumab (ċ) 8 mg/kg ġol-vini fuq perjodu ta' siegħa (taqbiżx 800 mg). Irrepeti tocilizumab kull 8 sigħat skont il-bżonn jekk ma jkunx hemm rispons għall-fluwidi ġol-vini jew għal żieda ta' ossiġnu supplimentali. Illimita għal massimu ta' 3 dozi f'perjodu ta' 24 siegħa; total massimu ta' 4 dozi jekk ma jkun hemm l-ebda titjib kliniku fis-sinjali u s-sintomi ta' CRS, jew ikkunsidra miżuri alternattivi għat-trattament ta' CRS jekk ma jkun hemm l-ebda rispons għat-tieni doża jew għal dozi sussegwenti ta' tocilizumab. Jekk ikun hemm titjib, waqqaf tocilizumab.	Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib fi żmien 24 siegħa wara li jinbeda tocilizumab, immaniġġja bħal Grad 3. Jekk ikun hemm titjib, naqqas il-kortikosteroidi bil-mod għax-xejn, u mmaniġġja bħal Grad 1.
Grad 3 Is-sintomi jeħtieġu u jirrispondu għal intervent aggressiv. Ħtieġa ta' ossiġnu ta' aktar minn jew daqs 40% FiO ₂ jew pressjoni baxxa li teħtieġ vasopressuri ta' doża għolja jew multipli jew tossiċità tal-organi ta' Grad 3 jew transaminite ta' Grad 4.	Bħal Grad 2	Agħti methylprednisolone 1 mg/kg ġol-vini darbtejn kuljum jew dexamethasone ekwivalenti (eż., 10 mg ġol-vini kull 6 sigħat) sa Grad 1, imbagħad naqqas il-kortikosteroidi bil-mod għax-xejn. Jekk ikun hemm titjib, immaniġġja bħal Grad 2. Jekk ma jkunx hemm titjib, immaniġġja bħal Grad 4.
Grad 4 Sintomi ta' periklu għall-ħajja. Ħtiġijiet ta' sostenn b'ventilatur jew emodijalisi veno-venuża kontinwa jew tossiċità tal-organi ta' Grad 4 (minbarra transaminite).	Bħal Grad 2	Agħti methylprednisolone 1000 mg ġol-vini kuljum għal 3 ijiem. Jekk ikun hemm titjib, naqqas il-kortikosteroidi bil-mod għax-xejn, u mmaniġġja bħal Grad 3. Jekk ma jkunx hemm titjib, ikkunsidra immunosoppressanti b'mod alternattiv.

N/A = mhux disponibbli/mhux applikabbli

(a) Lee *et al* 2014.

(b) Irreferi għat-Tabella 2 għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi newroloġiċi.

(ċ) Irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' tocilizumab għal dettalji.

Reazzjonijiet avversi newroloġiċi

F'pazjenti ttrattati b'Tecartus ġew osservati reazzjonijiet avversi newroloġiċi severi, magħrufa wkoll bħala sindrome ta' newrotossiċità assoċjata ma' ċelluli effetturi immuni (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja jew fatali. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 7 ijiem (firxa: 1 sa 262 jum) wara l-infużjoni ta' Tecartus (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti li jesperjenzaw tossiċità newroloġika/ICANS ta' Grad 2 jew ogħla jridu jiġu mmonitorjati b'telemetrija kardijaka u ossimetrija tal-polz kontinwi. Ipprovi terapija ta' sostenn ta' kura intensiva għal tossiċità newroloġika/ICANS severi jew ta' periklu għall-ħajja. Mediċini mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet għandhom jiġu kkunsidrati bħala klinikament indikati għal reazzjonijiet avversi ta'

Grad 2 jew ogħla. Ġew żviluppati algoritmi ta' trattament biex jittaffew ir-reazzjonijiet avversi newroloġiċi esperjenzati mill-pazjenti fuq Tecartus. Dawn jinkludu l-użu ta' tocilizumab (f'każ ta' CRS fl-istess waqt) u/jew kortikosteroidi għal reazzjonijiet avversi newroloġiċi moderati, severi, jew ta' periklu għall-hajja kif mogħti fil-qosor fit-Tabella 2.

Tabella 2 Gwida ta' klassifikazzjoni u mmaniġġjar ta' reazzjoni avversa newroloġika/ICANS

Valutazzjoni tal-klassifikazzjoni	CRS fl-istess waqt	L-ebda CRS fl-istess waqt
Grad 2	Agħti tocilizumab skont it-Tabella 1 għall-immaniġġjar ta' CRS ta' Grad 2. Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib fi żmien 24 siegħa wara li jinbeda tocilizumab, agħti dexamethasone 10 mg ġol-vini kull 6 sigħat sakemm l-avveniment ikun ta' Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas il-kortikosteroidi bil-mod għax-xejn. Jekk ikun hemm titjib, waqqaf tocilizumab. Jekk xorta waħda ma jkunx hemm titjib, immaniġġja bħal Grad 3.	Agħti dexamethasone 10 mg ġol-vini kull 6 sigħat sakemm l-avveniment ikun ta' Grad 1 jew inqas. Jekk ikun hemm titjib, naqqas il-kortikosteroidi bil-mod għax-xejn
	Ikkunsidra mediċini mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) għall-profilassi tal-aċċessjonijiet.	
Grad 3	Agħti tocilizumab skont it-Tabella 1 għall-immaniġġjar ta' CRS ta' Grad 2. Barra minn hekk, agħti dexamethasone 10 mg ġol-vini mal-ewwel doża ta' tocilizumab u rrepeti d-doża kull 6 sigħat. Kompli l-użu ta' dexamethasone sakemm l-avveniment ikun ta' Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas il-kortikosteroidi bil-mod għax-xejn. Jekk ikun hemm titjib, waqqaf tocilizumab u mmaniġġja bħal Grad 2. Jekk xorta waħda ma jkunx hemm titjib, immaniġġja bħal Grad 4.	Agħti dexamethasone 10 mg ġol-vini kull 6 sigħat. Kompli l-użu ta' dexamethasone sakemm l-avveniment ikun ta' Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas il-kortikosteroidi bil-mod għax-xejn. Jekk ma jkunx hemm titjib, immaniġġja bħal Grad 4.
	Ikkunsidra mediċini mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) għall-profilassi tal-aċċessjonijiet.	
Grad 4	Agħti tocilizumab skont it-Tabella 1 għall-immaniġġjar ta' CRS ta' Grad 2. Agħti methylprednisolone 1000 mg ġol-vini kuljum mal-ewwel doża ta' tocilizumab u kompli methylprednisolone 1000 mg ġol-vini kuljum għal jumejn oħra. Jekk ikun hemm titjib, imbagħad immaniġġja bħal Grad 3. Jekk ma jkunx hemm titjib, ikkunsidra immunosoppressanti b'mod alternattiv.	Agħti methylprednisolone 1000 mg ġol-vini kuljum għal 3 ijiem. Jekk ikun hemm titjib, imbagħad immaniġġja bħal Grad 3. Jekk ma jkunx hemm titjib, ikkunsidra immunosoppressanti b'mod alternattiv.
	Ikkunsidra mediċini mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) għall-profilassi tal-aċċessjonijiet.	

Infezzjonijiet u newtropenija bid-deni

Infezzjonijiet severi, li jistgħu jkunu ta' periklu għall-hajja, ġew osservati b'mod komuni hafna b'Tecartus (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni qabel, waqt u wara l-infużjoni u għandhom jiġu ttrattati kif xieraq. Antibijotiċi profilattiċi jridu jingħataw skont il-linji gwida istituzzjonali standard.

Ġiet osservata newtrogenija bid-deni f'pazjenti wara infużjoni ta' Tecartus (ara sezzjoni 4.8) u tista' tkun flimkien ma' CRS. F'każ ta' newtrogenija bid-deni, evalwa għal infezzjoni u mmaniġġja b'antibijotiċi ta' spettru wiesa', fluwidi, u kura ta' sostenn oħra kif indikat medikament.

F'pazjenti immunosoppressi, ġew irrappurtati infezzjonijiet opportunistiċi ta' periklu għall-ħajja u fatali inklużi infezzjonijiet fungali mifruxa u riattivazzjoni virali (eż., HHV-6 u lewkoencefalopatija multifokali progressiva). Il-possibilità ta' dawn l-infezzjonijiet għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti b'avvenimenti newroloġiċi u jridu jsiru evalwazzjonijiet dijanjostiċi xierqa.

Riattivazzjoni virali

Riattivazzjoni virali, eż. riattivazzjoni tal-virus tal-epatite B (HBV, hepatitis B virus), tista' sseħħ f'pazjenti ttrattati bi prodotti mediċinali diretti kontra ċ-ċelluli B u tista' twassal għal epatite fulminanti, insuffiċjenza tal-fwied, u mewt.

Ċitopeniji fit-tul

Il-pazjenti jista' jkollhom ċitopeniji għal diversi ġimgħat wara kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti u infużjoni ta' Tecartus u jridu jiġu mmaniġġjati skont linji gwida standard. Ċitopeniji fit-tul ta' Grad 3 jew oghla wara infużjoni ta' Tecartus seħħew b'mod komuni ħafna u inkludew tromboċitopenija, newtrogenija, u anemija (ara sezzjoni 4.8). L-għadd tad-demem tal-pazjent irid jiġi mmonitorjat wara infużjoni ta' Tecartus.

Ipogammaglobulinemija

Aplasija taċ-ċellula B li twassal għal ipogammaglobulinemija tista' sseħħ f'pazjenti li jirċievu trattament b'Tecartus. Ipogammaglobulinemija ġiet osservata b'mod komuni ħafna f'pazjenti ttrattati b'Tecartus (ara sezzjoni 4.8). Ipogammaglobulinemija tippreddisponi lill-pazjenti biex ikollhom infezzjonijiet. Il-livelli tal-immunoglobulina għandhom jiġu mmonitorjati wara trattament b'Tecartus u għandhom jiġu mmaniġġjati bl-użu ta' prekawzjonijiet għall-infezzjoni, profilassi b'antibijotiċi, u sostituzzjoni tal-immunoglobulina f'każ ta' infezzjonijiet rikorrenti u jridu jittiehdu skont linji gwida standard.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva inkluż anafilassi, jistgħu jseħħu minhabba DMSO jew gentamicin residwu f'Tecartus.

Tumuri malinni sekondarji

Pazjenti ttrattati b'Tecartus jistgħu jiżviluppaw tumuri malinni sekondarji. Il-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati tul il-ħajja kollha għal tumuri malinni sekondarji. Fil-każ li jseħħ tumor malinn sekondarju, ikkuntattja lill-kumpanija biex tikseb istruzzjonijiet dwar il-kampjuni tal-pazjent li għandhom jingabru għall-ittestjar.

Sindrome ta' liži tat-tumur (TLS, tumour lysis syndrome)

Xi drabi, ġie osservat TLS, li jista' jkun sever. Sabiex jiġi mminimizzat ir-riskju ta' TLS, pazjenti b'żieda fl-aċidu uriku jew b'piż għoli tat-tumur għandhom jirċievu allopurinol, jew profilassi alternattiva, qabel l-infużjoni ta' Tecartus. Is-sinjali u s-sintomi ta' TLS iridu jiġu mmonitorjati, u l'avvenimenti jridu jiġu mmaniġġjati skont linji gwida standard.

Trapjant fil-passat ta' ċelluli staminali (GvHD, graft-versus-host disease)

Mhuwix rakkomandat li l-pazjenti li kellhom trapjant ta' ċelluli staminali alloġeniċi u li jbatu minn GvHD akuta jew kronika attiva jirċievu trattament minhabba r-riskju potenzjali li Tecartus jaggrava GvHD.

Trattament fil-passat b'terapija anti-CD19

Tecartus mhuwiex rakkomandat jekk il-pazjent ikun irkada b'marda negattiva għal CD19 wara terapija anti-CD19 fil-passat.

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 300 mg sodium f'kull infużjoni, ekwivalenti għal 15% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Segwitu fit-tul

Il-pazjenti huma mistennija li jirreġistraw f'registru u ser jiġu segwiti fir-registru sabiex jiġu mifhuma aħjar is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' Tecartus.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Użu profilattiku ta' kortikosteroidi sistemici jista' jinterferixxi mal-attività ta' Tecartus. Għalhekk mhuwiex rakkomandat użu profilattiku ta' kortikosteroidi sistemici qabel l-infużjoni (ara sezzjoni 4.2).

L-għoti ta' kortikosteroidi skont il-linji gwida dwar l-immaniġġjar tat-tossiċità m'għandux impatt fuq l-espansjoni u l-persistenza taċ-ċelluli T CAR.

Vaccini hajjin

Is-sigurtà ta' immunizzazzjoni b'vaccini virali hajjin waqt jew wara trattament b'Tecartus ma ġietx studjata. Bħala miżura ta' prekawzjoni, it-tilqim b'vaccini virali hajjin mhuwiex rakkomandat għal mill-inqas 6 ġimgħat qabel il-bidu ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti, waqt it-trattament b'Tecartus, u qabel ma jsehħ irkupru immuni wara t-trattament.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

L-istat tat-tqala ta' nisa li jistgħu joħorġu tqal irid jiġi vverifikat qabel ma jinbeda t-trattament b'Tecartus.

Ara l-informazzjoni dwar preskrizzjoni għal kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti għal informazzjoni dwar il-htieġa ta' kontraċezzjoni effettiva f'pazjenti li jkun qad jirċievu kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti.

Hemm *data* ta' esponiment insuffiċjenti biex tiġi pprovduta rakkomandazzjoni dwar it-tul ta' żmien ta' kontraċezzjoni wara t-trattament b'Tecartus.

Tqala

M'hemmx *data* disponibbli dwar l-użu ta' Tecartus f'nisa tqal. Ma sar l-ebda studju fuq l-animali dwar l-effett tossiku fuq ir-riproduzzjoni u l-iżvilupp b'Tecartus biex jiġi vvalutat jekk jistax jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqala (ara sezzjoni 5.3).

Mhuwiex magħruf jekk Tecartus għandux il-potenzjal li jiġi ttrasferit lill-fetu. Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni, jekk iċ-ċelluli transdotti jaqsmu l-plaċenta, dawn jistgħu jikkawżaw effett tossiku fuq il-fetu, inkluża limfoċitopenija taċ-ċellula B. Għalhekk, Tecartus mhux rakkomandat għal nisa li huma tqal, jew għal nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċezzjoni. Nisa tqal iridu jiġu

infurmati dwar ir-riskji potenzjali għall-fetu. Tqala wara terapija b'Tecartus trid tiġi diskussa mat-tabib responsabbli mit-trattament.

Trid tiġi kkunsidrata l-valutazzjoni tal-livelli tal-immunoglobulina u taċ-ċelluli B fi trabi tat-twelid ta' ommijiet ittrattati b'Tecartus.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk Tecartus jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem jew jiġix ittrasferit lit-tarbija li qed titredda'. Nisa li jreddgħu jridu jiġu avżati dwar ir-riskju potenzjali għat-tarbija li qed titredda'.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli dwar l-effett ta' Tecartus fuq il-fertilità. L-effetti fuq il-fertilità tal-irgħiel u n-nisa ma ġewx evalwati fi studji fuq l-animali.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Tecartus għandu effett qawwi ħafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Minħabba l-potenzjal ta' avvenimenti newroloġiċi, inklużi bidla fl-istat mentali jew aċċessjonijiet, il-pazjenti ma jridux isuqu jew iħaddmu magni tqal jew potenzjalment ta' periklu sa mill-inqas 8 ġimgħat wara l-infuzjoni jew sakemm jgħaddu r-reazzjonijiet avversi newroloġiċi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Limfoma taċ-ċelluli mantle

Id-*data* dwar is-sigurtà deskritta f'din is-sezzjoni tirrifletti esponiment għal Tecartus f'ZUMA-2, studju ta' Fażi 2 li fih total ta' 82 pazjent b'MCL li rkadiet/reżistenti rċevew doża waħda ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR (2×10^6 jew 0.5×10^6 ċelluli T CAR anti-CD19/kg) abbażi ta' doża rakkomandata li kienet ibbażata fuq il-piż.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar sinifikanti u li seħhew bl-aktar mod frekwenti kienu CRS (91%), infezzjonijiet (55%) u enċefalopatija (51%).

Reazzjonijiet avversi serji seħhew f'56% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi serji l-aktar komuni inkludew enċefalopatija (26%), infezzjonijiet (28%) u sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (15%).

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew ogħla f'67% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi ta' Grad 3 jew ogħla l-aktar komuni inkludew infezzjonijiet (34%) u enċefalopatija (24%). Ir-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi ta' Grad 3 jew ogħla l-aktar komuni kienu jinkludu newtopenija (99%), lewkopenija (98%), limfopenija (96%), tromboċitopenija (65%) u anemija (56%).

Lewkimja limfoblastika akuta

Id-*data* dwar is-sigurtà deskritta f'din is-sezzjoni tirrifletti esponiment għal Tecartus f'ZUMA-3, studju ta' Fażi 1/2 li fih total ta' 100 pazjent b'ALL prekursor taċ-ċelluli B li rkadiet/reżistenti rċevew doża waħda ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR (0.5×10^6 , 1×10^6 , jew 2×10^6 ċelluli T CAR anti-CD19/kg) abbażi ta' doża rakkomandata li kienet ibbażata fuq il-piż.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar sinifikanti u li seħhew bl-aktar mod frekwenti kienu CRS (91%), enċefalopatija (57%), u infezzjonijiet (41%).

Reazzjonijiet avversi serji seħhew f'70% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi serji l-aktar komuni inkludew CRS (25%), infezzjonijiet (22%) u enċefalopatija (21%).

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew oghla f'76% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi ta' Grad 3 jew oghla l-aktar komuni inkludew infezzjonijiet (27%), CRS (25%) u enċefalopatija (22%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti f'din is-sezzjoni kienu identifikati f'total ta' 182 pazjent esposti għal Tecartus f'żewġ studji kliniċi piviali b'aktar minn ċentru wieħed, ZUMA-2 (n=82) u ZUMA-3 (n=100). Dawn ir-reazzjonijiet huma ppreżentati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 3 Reazzjonijiet avversi għall-mediċina identifikati b'Tecartus

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi (SOC, System Organ Class)	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
	Komuni ħafna	Infezzjonijiet ta' patoġenu mhux speċifikat Infezzjonijiet batteriċi Infezzjonijiet fungali Infezzjonijiet virali
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		
	Komuni ħafna	Lewkopenija ^a Newtrogenija ^a Limfopenija ^a Tromboċitopenija ^a Anemija ^a Newtrogenija bid-deni
	Komuni	Koagulopatija
Disturbi fis-sistema immuni		
	Komuni ħafna	Sindrome ta' Rilaxx ta' Ċitokina ^b Ipogammaglobulinemija
	Komuni	Sensittività eċċessiva Limfoistjoċitozi emofagoċitika
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
	Komuni ħafna	Ipofofatemija ^a Nuqqas ta' aptit Ipomanjeżemija Iperglicemija ^a
	Komuni	Ipoalbuminemija ^a Deidratazzjoni
Disturbi psikjatriċi		
	Komuni ħafna	Thewdin Ansjetà Insomnja
Disturbi fis-sistema nervuża		
	Komuni ħafna	Enċefalopatija Rogħda Ugħigh ta' ras Afasja Sturdament Newropatija
	Komuni	Aċċessjoni Atassja Żieda fil-pressjoni intrakranjali

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi (SOC, System Organ Class)	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Disturbi fil-qalb		
	Komuni hafna	Takikardiji Bradikardiji
	Komuni	Arritmiji mhux ventrikulari
Disturbi vaskulari		
	Komuni hafna	Pressjoni baxxa Pressjoni għolja Emorraġġja
	Komuni	Trombożi
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		
	Komuni hafna	Soghla Qtuġh ta' nifs Effużjoni fil-plewra Ipossja
	Komuni	Insuffiċjenza respiratorja Edima pulmonari
Disturbi gastrointestinali		
	Komuni hafna	Dardir Dijarea Stitikezza Ugħigh addominali Rimettar Ugħigh orali
	Komuni	Halq xott Disfaġġja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		
	Komuni hafna	Raxx Disturb fil-ġilda
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi		
	Komuni hafna	Ugħigh muskoluskeletriku Disfunzjoni fil-movimenti
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka		
	Komuni hafna	Insuffiċjenza tal-kliewi
	Komuni	Tnaqqis fil-ħruġ tal-awrina
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		
	Komuni hafna	Edima Għeja Deni Ugħigh Tkexkix ta' bard
Disturbi fl-ġhajnejn		
	Komuni	Indeboliment tal-vista
Investigazzjonijiet		
	Komuni hafna	Żieda fl-alanine aminotransferase ^a Żieda fl-aċidu uriku fid-demm ^a Żieda fl-aspartate aminotransferase ^a Ipokalċimija ^a Iponatrimija ^a Żieda fil-bilirubina diretta ^a Ipokalimija ^a
	Komuni	Żieda fil-bilirubina ^a
<p>Ċitopeniji li wasslu għal (i) kondizzjonijiet kliniċi ġodda jew li sejrin għall-agħar jew (ii) li kienu jeħtieġu terapija jew (iii) aġġustament fit-terapija kurrenti biss huma inkluzi fit-Tabella 3.</p> <p>^a Frekwenza bbażata fuq parametru tal-laboratorju ta' Grad 3 jew ogħla.</p> <p>^b Ara s-sezzjoni Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.</p> <p>Data meta waqfet tingħabar id-data f'ZUMA-2: 24 ta' Lulju 2021; Data meta waqfet tingħabar id-data f'ZUMA-3: 23 ta' Lulju 2021</p>		

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula minn ZUMA-2 u ZUMA-3 (n=182)

Sindrome ta' rilaxx ta' citokina

CRS seħħ f'91% tal-pazjenti. Għoxrin fil-mija (20%) tal-pazjenti esperjenzaw CRS ta' Grad 3 jew oghla (sever jew ta' periklu għall-ħajja). Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 3 ijiem (firxa: 1 sa 13-il jum) u t-tul ta' żmien medjan kien ta' 9 ijiem (firxa: 1 sa 63 jum). Sebgha u disghin fil-mija (97%) tal-pazjenti rkupraw minn CRS.

Is-sinjali jew is-sintomi l-aktar komuni assoċjati ma' CRS fost il-pazjenti li esperjenzaw CRS inkludew deni (94%), pressjoni baxxa (64%), ipossja (32%), tkexkix ta' bard (31%), takikardija (27%), takikardija tas-sinus (23%), uġiġħ ta' ras (22%), għeja (16%), u dardir (13%). Ir-reazzjonijiet avversi serji li jistgħu jiġu assoċjati ma' CRS inkludew pressjoni baxxa (22%), deni (15%), ipossja (9%), takikardija (3%), qtuġħ ta' nifs (2%) u takikardija tas-sinus (2%). Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

Avvenimenti u reazzjonijiet avversi newroloġiċi

Reazzjonijiet avversi newroloġiċi seħħew f'69% tal-pazjenti. Tnejn u tletin fil-mija (32%) tal-pazjenti esperjenzaw reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew oghla (severi jew ta' periklu għall-ħajja). Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 7 ijiem (firxa: 1 sa 262 jum). L-avvenimenti newroloġiċi għaddew għal 113 minn 125 pazjent (90.4%) b'tul medjan ta' 12-il jum (firxa: 1 sa 708 ijiem). Tliet pazjenti kellhom avvenimenti newroloġiċi li kienu għadhom preżenti fil-ħin tal-mewt, inkluż pazjent wiehed bl-avveniment irrappurtat ta' enċefalopatija serja u pazjent ieħor bl-avveniment irrappurtat ta' stat konfuż serju. L-avvenimenti newroloġiċi li m'għaddewx li jifdal kienu ta' Grad 2. Tlieta u disghin fil-mija tal-pazjenti ttrattati kollha kellhom l-ewwel CRS jew avveniment newroloġiku fl-ewwel 7 ijiem wara l-infużjoni ta' Tecartus.

Ir-reazzjonijiet avversi newroloġiċi l-aktar komuni inkludew roġħda (32%), stat konfuż (27%), enċefalopatija (27%), afaſja (21%), u aġitazzjoni (11%). Reazzjonijiet avversi serji li jinkludu enċefalopatija (15%), afaſja (6%) u stat konfuż (5%) ġew irrappurtati f'pazjenti li ngħataw Tecartus. ICANS ġie rrapportat bħala reazzjoni newroloġika avversa serja bi frekwenza baxxa (2%) fil-provi kliniċi. ICANS osservat matul l-istudji kliniċi huwa rrappreżentat taħt ir-reazzjoni avversa enċefalopatija. Każijiet serji ta' edima ċerebrali li jistgħu jsiru fatali seħħew f'pazjenti ttrattati b'Tecartus. Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

ICANS kien irrappurtat fil-kuntest ta' tossiċità newroloġika fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Newtropsenja bid-deni u infezzjonijiet

Ġiet osservata newtropsenja bid-deni fi 12% tal-pazjenti wara infużjoni ta' Tecartus. L-infezzjonijiet seħħew f'87% mill-182 pazjent ittrattati b'Tecartus f'ZUMA-2 u ZUMA-3. Infezzjonijiet ta' Grad 3 jew oghla (severi, ta' periklu għall-ħajja jew fatali) seħħew fi 30% tal-pazjenti inklużi infezzjonijiet ta' patoġenu mhux speċifikat, batteriċi, fungali u virali fi 23%, 8%, 2% u 4% tal-pazjenti rispettivament. Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

Ċitopeniji fit-tul

Ċitopeniji huma komuni ħafna wara kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti fil-passat u terapija b'Tecartus.

Ċitopeniji fit-tul (preżenti fil-Jum 30 jew wara jew b'bidu fil-Jum 30 jew wara) ta' Grad 3 jew oghla seħħew fi 48% tal-pazjenti u kienu jinkludu newtropsenja (34%), tromboċitopenija (27%), u anemija (15%). Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar l-immaniġġjar.

Ipogammaglobulinemija

Ipogammaglobulinemija seħħet fi 12% tal-pazjenti. Ipogammaglobulinemija ta' Grad 3 jew oghla seħħet f'1% tal-pazjenti. Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar l-immaniġġjar.

Immunogeniċità

L-immunogeniċità ta' Tecartus ġiet evalwata bl-użu ta' assay ta' immunoassorbiment enzimatiċu (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay) għall-iskoperta ta' antikorpi li jehlu kontra FMC63, l-antikorp oriġinarju ta' CAR anti-CD19. S'issa, ma ġiet osservata l-ebda immunogeniċità tal-antikorp taċ-ċelluli T CAR anti-CD19 fil-pazjenti b'MCL. Abbażi ta' assay inizjali tal-ittejtjar, 17-il pazjent f'ZUMA-2 kellhom test pożittiv għall-antikorpi fi kwalunkwe punt taż-żmien; madankollu, assay ortogonali konfermatorju bbażat fuq iċ-ċelluli wera li s-17-il pazjent kollha f'ZUMA-2 kellhom test negattiv għall-antikorpi fil-punti kollha taż-żmien ittejtjati. Abbażi ta' assay inizjali tal-ittejtjar, 16-il pazjent f'ZUMA-3 kellhom test pożittiv għall-antikorpi fi kwalunkwe punt taż-żmien. Fost il-pazjenti b'kampjuni li setgħu jiġu evalwati għal ittejtjar konfermatorju, żewġ pazjenti ġew ikkonfermati li kienu pożittivi għall-antikorpi wara t-trattament. Wiehed miż-żewġ pazjenti kellu riżultat tal-antikorpi pożittiv ikkonfermat fix-Xahar 6. It-tieni pazjent kellu riżultat tal-antikorpi pożittiv ikkonfermat wara trattament mill-ġdid fil-Jum 28 u fix-Xahar 3. M'hemm l-ebda evidenza li l-kinetika tal-espansjoni inizjali, il-funzjoni u l-persistenza taċ-ċelluli T CAR ta' Tecartus, jew is-sigurtà jew l-effettività ta' Tecartus, inbidlu f'dawn il-pazjenti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda *data* dwar is-sinjali ta' doża eċċessiva b'Tecartus.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: L01XL06.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tecartus, immunoterapija taċ-ċelluli T awtologi modifikati ġenetikament immirata lejn CD19, jeħel maċ-ċelluli tal-kanċer li jesprimu CD19 u ċelluli B normali. Wara li ċ-ċelluli T CAR anti-CD19 jehlu maċ-ċelluli fil-mira li jesprimu CD19, id-dominju kostimulanti CD28 u d-dominju li jissinjala CD3-zeta jattivaw kaskati ta' sinjalar downstream li jwasslu għall-attivazzjoni taċ-ċelluli T, proliferazzjoni, kisba ta' funzjonijiet ta' effettur u sekrezzjoni taċ-ċitokini u l-kimokini infjammatorji. Din is-sekwenza ta' avvenimenti twassal għall-qerda taċ-ċelluli li jesprimu CD19.

Effetti farmakodinamiċi

Kemm f'ZUMA-2 kif ukoll f'ZUMA-3, wara infużjoni ta' Tecartus, ġew evalwati r-risponsi farmakodinamiċi fuq intervall ta' 4 ġimgħat bil-kejl taż-żieda temporanja ta' ċitokini, kimokini, u molekuli oħrajn fid-dem. Il-livelli ta' ċitokini u kimokini bħal IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , interferon-gamma (IFN- γ), u riċettur alpha ta' IL-2 ġew analizzati. Ġiet osservata b'mod ġenerali żieda massima fl-ewwel 8 ijiem wara l-infużjoni u l-livelli ġeneralment reggħu lura għal-linja bażi fi żmien 28 jum.

Minhabba l-effett fuq il-mira, mhux fuq it-tumur, ta' Tecartus, jista' jsehh perjodu ta' aplasija taċ-ċelluli B wara t-trattament.

Analizi ta' traduzzjoni mwettqa biex jiġu identifikati assoċjazzjonijiet bejn il-livelli ta' ċitokina u l-incidenza ta' CRS jew avvenimenti newroloġiċi wrew li livelli oġhla (massimu u AUC wara xahar) ta'

analiti multipli fis-serum, inklużi IL-6, IL-10 u TNF- α , kienu assoċjati ma' reazzjonijiet avversi newroloġiċi ta' Grad 3 jew oġhla u ma' CRS ta' Grad 3 jew oġhla.

Effikaċja klinika u sigurtà

MCL li rkadiet jew rezistenti: ZUMA-2

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Tecartus f'pazjenti adulti b'MCL li rkadiet jew rezistenti li fil-passat kienu rċevew kimoterapija li kien fiha anthracycline jew bendamustine, antikorp anti-CD20, u inibitur ta' tyrosine kinase ta' Bruton (BTKi, Bruton's tyrosine kinase inhibitor) (ibrutinib jew acalabrutinib), ġew evalwati fi prova ta' fażi 2 bi grupp wieħed, open-label u b'aktar minn ċentru wieħed. Il-pazjenti eliġibbli kellhom ukoll progressjoni tal-marda wara l-aħħar kors jew marda rezistenti għall-aktar terapija riċenti. Il-pazjenti b'infezzjonijiet attivi jew serji, trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici (HSCT, haematopoietic stem cell transplantation) alloġeniċi minn qabel, ċelluli malinni fil-fluwidu ċerebrospinali li jistgħu jiġu osservati jew metastasi fil-moħħ, u kwalunkwe passat mediku ta' limfoma tas-CNS jew disturbu fis-CNS ma kinux eliġibbli. F'ZUMA-2, ġew irregistrati total ta' 74 pazjent (jiġifieri lewkaferazzati) u 68 minn dawn il-pazjenti ġew ittrattati b'Tecartus. Tliet pazjenti ma rċevewx Tecartus minhabba falliment fil-manifattura. Żewġ pazjenti oħra ma ġewx ittrattati minhabba marda progressiva (mewt) wara lewkaferazi (leukapheresis). Pazjent wieħed ma ġiex ittrattat b'Tecartus wara li rċieva kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti minhabba fibrillazzjoni atrijali attiva kontinwa. Is-sett ta' analiżi sħiħa (FAS, full analysis set) kien iddefinit bhala l-pazjenti kollha li għaddew minn lewkaferazi. Sommarju tal-karatteristiċi tal-pazjenti fil-linja bażi huwa pprovdut fit-Tabella 4.

Tabella 4 Sommarju tal-karatteristiċi fil-linja bażi għal ZUMA-2

Kategorija	Lewkaferazzati kollha (FAS) (N=74)
<i>Età (snin)</i>	
Medjan (min, mass)	65 (38, 79)
≥65	58%
Sess maskili	84%
Numru medjan ta' terapiji minn qabel (min, mass)	3 (1; 5)
<i>Subgrupp li rkada/rezistenti</i>	
Rikaduta wara auto-SCT	42%
Rezistenti għall-aħħar terapija għal MCL	39%
Rikaduta wara l-aħħar terapija għal MCL	19%
Pazjenti b'marda ta' stadju IV	86%
Pazjenti b'involveriment tal-mudullun	51%
<i>Karatteristika morfologika</i>	
MCL klassika	54%
MCL blastojde	26%
Oħra	1%
Mhux magħrufa	19%
<i>Terapija tranżitorja rċevuta</i>	
Iva	38%
Le	62%
<i>Ki-67 IHC minn laboratorju ċentrali</i>	
N	49
Medjan	65%
Auto-SCT, autologous stem cell transplant (trapjant taċ-ċelluli staminali awtologi); IHC, immunohistochemistry (immunoistokimika); Mass, massimu, MCL, mantle cell lymphoma (limfoma taċ-ċelluli mantle); Min, minimu.	

Tecartus inghata lill-pazjenti bhala infużjoni waħda ġol-vini b' doża fil-mira ta' 2×10^6 ċelluli T CAR anti-CD19/kg (doża massima permessa: 2×10^8 ċelluli) wara kors ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti ta' 500 mg/m² cyclophosphamide ġol-vini u 30 mg/m² fludarabine ġol-vini, it-tnejn li huma mogħtija fil-hames, ir-raba', u t-tielet jum qabel it-trattament. Terapija tranżitorja bejn il-lewkaferezi u l-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti kienet permessa biex jiġi kkontrollat il-piż tal-marda.

Għall-pazjenti ttrattati b' Tecartus, iż-żmien medjan mil-lewkaferezi sar-rilaxx tal-prodott kien ta' 13-il jum (firxa: 9 sa 20 jum) u ż-żmien medjan mil-lewkaferezi sal-infużjoni ta' Tecartus kien ta' 27 jum (firxa: 19 sa 74 jum, bl-eċċezzjoni ta' riżultat li jvarja wieħed ta' 134 jum). Id-doża medjana kienet ta' 2.0×10^6 ċelluli T CAR anti-CD19/kg. Il-pazjenti kollha rċevew infużjoni ta' Tecartus fil-jum 0 u nżammu l-isptar sa mill-inqas jum 7.

Il-punt finali primarju kien ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR, objective response rate) kif iddeterminata mill-kriterji ta' Lugano tal-2014 minn kumitat ta' rieżami indipendenti. Punti finali sekondarji inkludew it-tul tar-rispons (DOR, duration of response), is-sopravivenza globali (OS, overall survival), is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression free survival) u s-severità tal-avvenimenti avversi.

Għall-analiżi primarja, is-sett ta' analiżi kien iddefinit *a priori* li kien jikkonsisti minn l-ewwel 60 pazjent ittrattati b' Tecartus li kienu evalwati għal rispons 6 xhur wara l-valutazzjoni tal-marda f' Ġimgħa 4 wara l-infużjoni ta' Tecartus. F'dan is-sett ta' analiżi ta' 60 pazjent, l-ORR kienet ta' 93% b' rata ta' CR ta' 67%. L-ORR kienet oġġettiva b' mod sinifikanti mir-rata ta' kontroll storika speċifikata minn qabel ta' 25% f' livell ta' sinifikanza fuq naħa waħda ta' 0.025 ($p < 0.0001$).

L-analiżi aġġornata ta' segwitu ta' 24 xahar tal-effikaċja twettqu bl-użu ta' sett ta' analiżi b' intenzjoni li jiġi ttrattat modifikat (mITT, modified intent to treat), li kien jikkonsisti minn 68 pazjent ittrattat b' Tecartus. Fl-analiżi ta' segwitu ta' 24 xahar, ir-rati tal-ORR u CR fit-68 pazjent fis-sett ta' analiżi mITT kienu ta' 91% u 68% rispettivament.

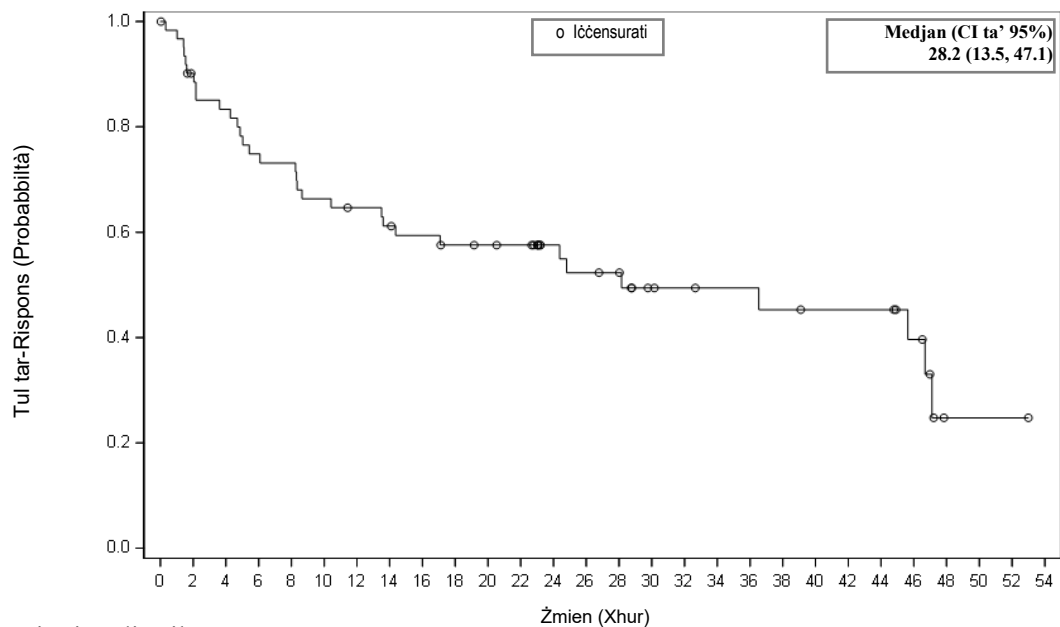
Ir-riżultati fil-FAS kemm mill-analiżi primarja kif ukoll mill-analiżi ta' segwitu ta' 24 xahar huma murija fit-Tabella 5.

Tabella 5 Sommarju tar-riżultati tal-effikaċja għal ZUMA-2

Kategorija	Lewkaferezzati kollha ^a (FAS) (N = 74)	
	Analizi Primarja	Segwitu ta' 24 xahar
Rata ta' rispons oġġettiv (ORR, objective response rate), n (%) [CI ta' 95%]	62 (84%) [73.4, 91.3]	62 (84%) [73.4, 91.3]
CR n (%) [CI ta' 95%]	44 (59%) [47.4, 70.7]	46 (62%) [50.1, 73.2]
PR n (%) [CI ta' 95%]	18 (24%) [15.1, 35.7]	16 (22%) [12.9, 32.7]
Tul tar-rispons (DOR, duration of response)^b		
Medjan f' xhur [CI ta' 95%]	NR [10.4, NE]	28.2 (13.5, 47.1)
Firxa ^c f' xhur	0.0+, 35.0+	0.0+, 53.0+
Risponsi li għadhom għaddejjin, CR+PR, CR, n (%) ^d	32 (43%), 30 (41%)	25 (34%), 25 (34%)
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Medjan, xhur [CI ta' 95%]	16.2 [9.9, NE]	24.0 (10.1, 48.2)
Sopravivenza globali		
Medjan, xhur [CI ta' 95%]	NR [24.6, NE]	47.4 (24.6, NE)
OS ta' 6 xhur (%) [CI ta' 95%]	83.6 [72.9, 90.3]	83.6 [72.9, 90.3]
OS ta' 12-il xahar (%) [CI ta' 95%]	76.6 [65.1, 84.8]	76.7 [65.3, 84.8]
OS ta' 24 xahar (%) [CI ta' 95%]	66.5 [52.8, 77.1]	63.0 [50.9, 70.3]
OS ta' 30 xahar (%) [CI ta' 95%]	Mhux applikabbli	56.2 (44.1, 66.7)
OS ta' 36 xahar (%) [CI ta' 95%]	Mhux applikabbli	53.9 (41.5, 64.8)
OS ta' 54 xahar (%) [CI ta' 95%]	Mhux applikabbli	38.7 (24.8, 52.4)

Kategorija	Lewkaferezzati kollha ^a (FAS) (N = 74)	
	Analizi Primarja	Segwitu ta' 24 xahar
Segwitu Medjan f'xhur (min, mass)	16.8 [7.2, 37.6]	36.6 (27.3, 57.0)
CI, confidence interval (intervall ta' kunfidenza); CR, complete remission (remissjoni shiha); FAS, full analysis set (sett ta' analizi shiha); NE, not estimable (ma jistax jiġi stmat); NR, not reached (ma ntlahaqx); OS, overall survival (sopravivenza globali); PR, partial remission (remissjoni parzjali).		
a Mill-74 pazjent li kienu rreġistrati (jiġifieri lewkaferezzati), 69 pazjent irċevew kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti, u 68 pazjent irċevew Tecartus.		
b Fost il-pazjenti kollha li rrispondew. Id-DOR jitkejjel mid-data tal-ewwel rispons oggettiv sad-data ta' progressjoni jew mewt.		
c Is-sinjali + jindika valur iċċensurat.		
d Fid-data ta' meta waqfet tingabar id-data. Il-perċentwali huma kkalkulati bl-użu tan-numru totali ta' pazjenti fis-sett tal-analizi bħala d-denominatur.		

Figura 1 DOR skont Kaplan Meier fil-FAS



Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-risultati tal-istudji b'Tecartus f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' MCL (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

ALL prekursor taċ-ċelluli B li rkadiet jew reżistenti: ZUMA-3

Prova ta' Fażi 2, open-label u b'aktar minn ċentru wiehed evalwat l-effikaċja u s-sigurtà ta' Tecartus f'pazjenti adulti b'ALL prekursor taċ-ċelluli B li rkadiet jew reżistenti. Li rkadiet jew reżistenti kienet iddefinita bħala waħda minn dawn li ġejjin: reżistenti b'mod primarju; l-ewwel rikaduta wara remissjoni li damet ≤ 12 -il xahar; li rkadiet jew reżistenti wara terapija tat-tieni għażla jew oġġla; li rkadiet jew reżistenti wara trapjant ta' ċelluli staminali alloġeniċi (allo-SCT, allogeneic stem cell transplant) (sakemm it-trapjant seħħ ≥ 100 jum qabel id-dhul fl-istudju u li ma kienet ittiegħet l-ebda mediċina immunosoppressiva ≤ 4 ġimgħat qabel id-dhul fl-istudju). L-istudju eskluđa pazjenti b'infezzjonijiet attivi jew serji, marda attiva tat-trapjant kontra l-ospitant, u kwalunkwe passat mediku ta' disturbi fis-CNS. Il-pazjenti b'marda CNS-2 mingħajr bidliet newroloġiċi klinikament evidenti kienu eliġibbli. Fil-Fażi 2 ta' ZUMA-3, ġew irreġistrati total ta' 71 pazjent (jiġifieri lewkaferezzati) u 55 pazjent ġew ittrattati b'Tecartus. Sitt pazjenti ma rċevewx Tecartus minħabba falliment fil-manifattura. Tmien pazjenti oħra ma ġewx ittrattati, primarjament minħabba AEs wara lewkaferezi. Żewġ pazjenti li għaddew minn lewkaferezi u rċevew kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti ma ġewx ittrattati b'Tecartus; pazjent wiehed kellu batterimija u deni newtopeniku u l-pazjent l-iehor ma ssodisfax il-kriterji tal-eliġibbiltà wara kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti. L-FAS inkluda l-pazjenti kollha li għaddew minn lewkaferezi u s-sett ta' analizi bl-intenzjoni li jiġi ttrattat modifikat (mITT,

modified intent to treat) jinkludi l-pazjenti kollha lewkaferazzati u ttrattati b'Tecartus fil-Fażi 2. Sommarju tal-karatteristiċi tal-pazjenti fil-linja bażi huwa pprovdut fit-Tabella 6.

Tabella 6 Sommarju tal-karatteristiċi fil-linja bażi għall-Fażi 2 ta' ZUMA-3

Kategorija	Lewkaferazzati kollha (FAS) (N=71)	Ittrattati kollha (mITT) (N=55)
<i>Età (snin)</i>		
Medjan (min, mass)	44 (19 sa 84)	40 (19 sa 84)
Sess maskili	58%	60%
Etniċità bajda	72%	67%
Marda reżistenti b'mod primarju	30%	33%
Marda li rkadiet/reżistenti wara ≥ 2 għazliet ta' terapija	76%	78%
Rikaduta bl-ewwel remissjoni ≤ 12 -il xahar	28%	29%
<i>Numru ta' Għazliet ta' Terapija minn Qabel</i>		
Medjan (min, mass)	2 (1 sa 8)	2 (1 sa 8)
≥ 3	48%	47%
<i>Terapiji minn Qabel</i>		
Allo-SCT	39%	42%
Blinatumomab	46%	45%
Inotuzumab	23%	22%
Kromożoma Philadelphia (Ph ⁺)	27%	27%
Allo-SCT, allogenic stem cell transplant (trapjant ta' ċelluli staminali alloġeniċi); Mass, massimu; Min, minimu		

Wara kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti, Tecartus inghata lill-pazjenti bhala infużjoni waħda ġol-vini b'doża fil-mira ta' 1×10^6 ċelluli T CAR anti-CD19/kg (doża massima permessa: 1×10^8 ċelluli). Il-kors ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti kien jikkonsisti minn 900 mg/m² cyclophosphamide ġol-vini fuq medda ta' 60 minuta fit-tieni jum qabel l-infużjoni ta' Tecartus u 25 mg/m² fludarabine ġol-vini fuq medda ta' 30 minuta fir-raba', it-tielet u t-tieni jum qabel l-infużjoni ta' Tecartus. Mill-55 pazjent li rċevew Tecartus, 51 pazjent irċevew terapija tranzitorja bejn il-lewkaferazi u l-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti biex jiġi kkontrollat il-piż tal-marda.

Iż-żmien medjan mil-lewkaferazi sal-ġhoti tal-prodott kien ta' 16-il jum (firxa: 11 sa 42 jum) u ż-żmien medjan mil-lewkaferazi sal-infużjoni ta' Tecartus kien ta' 29 jum (firxa: 20 sa 60 jum). Id-doża medjana kienet ta' 1.0×10^6 ċelluli T CAR anti-CD19/kg. Il-pazjenti kollha rċevew infużjoni ta' Tecartus fil-jum 0 u nżammu l-isptar sa mill-inqas jum 7.

Il-punt finali primarju kien ir-rata ta' remissjoni sħiħa globali (OCR, overall complete remission) (remissjoni sħiħa [CR, complete remission] + remissjoni sħiħa bi rkupru ematoloġiku mhux komplut [CRi, incomplete hematologic recovery]) f'pazjenti ttrattati b'Tecartus kif iddeterminat permezz ta' rieżami indipendenti. Fil-55 pazjent ittrattati b'Tecartus (mITT), ir-rata ta' OCR kienet ta' 70.9% b'rata ta' CR ta' 56.4% (Tabella 7), li kienet akbar b'mod sinifikanti mir-rata ta' kontroll speċifikata minn qabel ta' 40%. Fost id-39 pazjent li kisbu CR jew CRi, iż-żmien medjan sar-rispons kien ta' 1.1 xhur (firxa: 0.85 sa 2.99 xhur).

Il-pazjenti ttrattati kollha kellhom segwitu potenzjali għal ≥ 18 -il xahar bi żmien ta' segwitu medjan ta' 20.5 xhur (CI ta' 95%: 0.3, 32.6 xhur) u żmien ta' segwitu medjan għal OS ta' 24.0 xhur (CI ta' 95%: 23.3, 24.6).

Tabella 7 Sommarju tar-rizultati tal-effikaċja għall-Fażi 2 ta' ZUMA-3

	FAS N = 71	mITT^a N = 55
Rata ta' OCR (CR + CRi) n (%) [CI ta' 95%]	39 (54.9) [43, 67]	39 (70.9) [57.0, 82.0]
Rata ta' CR, n (%) [CI ta' 95%]	31 (43.7) [32, 56]	31 (56.4) [42.0, 70.0]
Rata negattiva tal-Marda Residwali Minima (MRD, Minimal Residual Disease) fost il-pazjenti ta' OCR (CR jew CRi), n (%)	n = 39 38 (97%)	n = 39 38 (97%)
Tul tar-Remissjoni, medjan f'xhur [CI ta' 95%] ^b Firxa medjana f'xhur	14.6 [9.4, NE] ^c (0.03+, 24.08+)	14.6 [9.4, NE] ^c (0.03+, 24.08+)

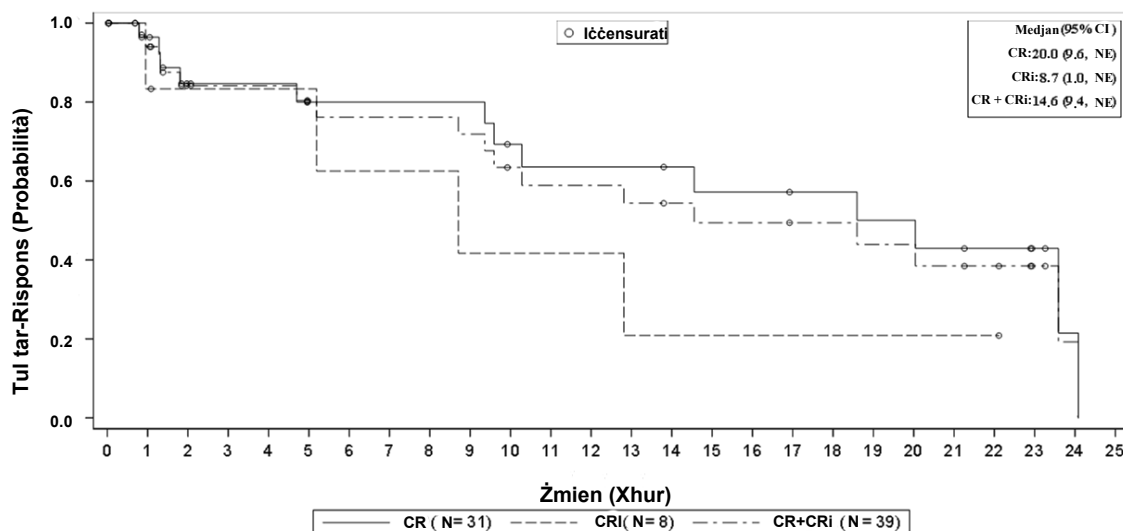
CI, confidence interval (intervall ta' kunfidenza); CR, complete remission (remissjoni shiħa); NE, not estimable (ma jistax jiġi smat)

a. Mill-71 pazjent li kienu rreġistrati (u lewkaferazzati), 57 pazjent irċeview kimoterapija ta' kondizzjonament, u 55 pazjent irċeview Tecartus.

b. L-individwi kienu ċċensurati fl-aħħar valutazzjoni tal-marda tagħhom li setgħet tiġi evalwata qabel il-bidu ta' terapija ġdida kontra l-kanċer (minbarra tkompliġa ta' inibitur ta' tyrosine kinase) jew allo-SCT biex jiġi eskluż kwalunkwe kontribut li t-terapija l-ġdida jista' jkollha fuq DOR li jista' jhawwad il-kontribut ta' KTE-X19. Ir-rizultati tal-analiżi li ma ċċensurawx għal allo-SCT sussegwenti jew il-bidu ta' terapija ġdida kontra l-kanċer kienu konsistenti mal-analiżi li ċċensuraw l-avvenimenti.

c. It-tul tar-remissjoni kien iddefinit biss għall-individwi li kisbu OCR, għalhekk ir-rizultati tal-analiżi fil-FAS u l-mITT kienu identiċi.

Figura 2 DOR skont Kaplan Meier fis-Sett tal-Analiżi mITT^a



- a. Id-DOR kien iddefinit biss għall-individwi li kisbu OCR, għalhekk ir-rizultati tal-analiżi fil-FAS u l-mITT kienu identiċi.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati rizultati tal-istudji b'Tecartus f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika b'ALL taċ-ċelluli B u rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'Tecartus għat-trattament ta' ALL fil-popolazzjoni pedjatrika li tiżen inqas minn 6 kg. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

Approvazzjoni Kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjah skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali kemm fil-popolazzjoni tal-pazjenti b'MCL kif ukoll f'dik b'ALL.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Kinetika ċellulari

Limfoma taċ-ċelluli mantle

Wara l-infużjoni ta' 2×10^6 ċelluli T CAR anti-CD19/kg ta' Tecartus f'ZUMA-2, iċ-ċelluli T CAR anti-CD19 urew espansjoni rapida inizjali segwita minn tnaqqis sa livelli kważi fil-linja bażi wara 3 xhur. Il-livelli massimi ta' ċelluli T CAR anti-CD19 sehhew fl-ewwel 7 sa 15-il jum wara l-infużjoni.

Fost il-pazjenti b'MCL, in-numru ta' ċelluli T CAR anti-CD19 fid-demm kien assoċjat ma' rispons oġġettiv (CR jew PR) (Tabella 8).

Tabella 8 Sommarju tal-farmakokinetika ta' brexucabtagene autoleucel f'ZUMA-2

Numru ta' ċelluli T CAR anti-CD19	Pazjenti li rrispondew (CR jew PR) (N=63)	Pazjenti li ma rrispondewx (N=5)	Valur p
Livell Massimu (ċelluli/μL) Medjan [min; mass], n	97.52 [0.24, 2 589.47], 62	0.39 [0.16, 22.02], 5	0.0020
AUC₀₋₂₈ (ċelluli/μL·jum) Medjan [min; mass], n	1 386.28 [3.83 sa 2.77×10^4], 62	5.51 [1.81, 293.86], 5	0.0013

Il-valur-p huwa kkalkulat permezz tat-test ta' Wilcoxon

Il-valuri massimi medjana taċ-ċelluli T CAR anti-CD19 kienu ta' 74.08 ċelluli/ μ L f'pazjenti b'MCL b'età ta' ≥ 65 sena (n=39) u 112.45 ċelluli/ μ L f'pazjenti b'MCL b'età ta' < 65 sena (n=28). Il-valuri medjani tal-AUC taċ-ċelluli T CAR anti-CD19 kienu ta' 876.48 ċelluli/ μ L·jum f'pazjenti b'MCL b'età ta' ≥ 65 sena u 1 640.21 ċelluli/ μ L·jum f'pazjenti b'MCL b'età ta' < 65 sena.

Lewkimja limfoblastika akuta

Wara l-infużjoni ta' doża fil-mira ta' 1×10^6 ċelluli T CAR anti-CD19/kg ta' Tecartus f'ZUMA-3 (Fażi 2), iċ-ċelluli T CAR anti-CD19 urew espansjoni rapida inizjali segwita minn tnaqqis sa livelli kważi fil-linja bażi fi żmien 3 xhur. Iż-żmien medjan sal-livelli massimi ta' ċelluli T CAR anti-CD19 kien fl-ewwel 15-il jum wara l-infużjoni ta' Tecartus.

Sommarju tal-farmakokinetika ta' Tecartus maż-żmien, abbażi ta' valutazzjoni ċentrali skont ir-rispons globali, huwa pprovdut fit-Tabella 9.

Tabella 9 Sommarju tal-farmakokinetika ta' brexucabtagene autoleucel fil-Fażi 2 ta' ZUMA-3

Numru ta' ċelluli T CAR anti-CD19	Pazjenti b'remissjoni shiha globali (CR/CRi) (N=39)	Pazjenti b'remissjoni mhux shiha ^a (N=16)	Valur P
Livell Massimu (ċelluli/μL) Medjan [min; mass], n	38.35 [1.31, 1 533.4], 36 ^b	0.49 [0.00, 183.50], 14 ^b	0.0001 ^c
AUC₀₋₂₈ (ċelluli/μL·jum) Medjan [min; mass], n	424.03 [14.12 sa 19 390.42], 36 ^b	4.12 [0.00, 642.25], 14 ^b	0.0001 ^c

- Tlieta mid-39 individwu li kisbu CR jew CRi u 2 mis-16-il individwu li ma kisbux CR/CRi ma kellhom l-ebda data dwar iċ-ċelluli T CAR anti-CD19 fi kwalunkwe vista wara l-infużjoni.
- Remissjoni mhux shiha tinkludi l-individwi kollha li ma kisbux CR/CRi li r-rispons tagħhom huwa kklassifikat bħala rispons ta' remissjoni mhux komplut bi rkupru ematologiku parzjali, mudullunoplastiku jew ipoplastiku minghajr blasts (N = 4), rispons parzjali (N = 0), l-ebda rispons (N = 9), jew li ma jistax jiġi evalwat (N = 3).
- Il-valur p jiġi kkalkulat permezz ta' test ta' Wilcoxon.

Il-valuri massimi medjana taċ-ċelluli T CAR anti-CD19 kienu ta' 34.8 ċelluli/ μ L fil-pazjenti b'ALL b'età ta' ≥ 65 sena (n=8) u 17.4 ċelluli/ μ L fil-pazjenti b'ALL b'età ta' < 65 sena (n=47). Il-valuri medjana tal-AUC taċ-ċelluli T CAR anti-CD19 kienu ta' 425.0 ċellula/ μ L·jum fil-pazjenti b'ALL b'età ta' ≥ 65 sena u 137.7 ċelluli/ μ L jum fil-pazjenti b'ALL b'età ta' < 65 sena.

Fil-pazjenti b'MCL u ALL, is-sess tal-persuna ma kellu l-ebda impatt sinifikanti fuq $l\text{-}AUC_{\text{Jum } 0-28}$ u C_{max} ta' Tecartus.

Ma sarux studji ta' Tecartus f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied u tal-kliewi.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tecartus jinkludi ċelluli T tal-bniedem immanifatturati; għalhekk m'hemm l-ebda assay *in vitro*, mudell *ex vivo*, jew mudell *in vivo* rappreżentattivi li jistgħu jindirizzaw b'mod preċiż il-karatteristiċi tossikoloġiċi tal-prodott tal-bniedem. Għalhekk, l-istudji tradizzjonali dwar it-tossikoloġija użati għall-iżvilupp tal-prodott mediċinali ma twettqux.

Ma twettaq l-ebda studju dwar il-karċinogeniċità jew l-effett tossiku fuq il-ġeni.

Ma twettaq l-ebda studju biex jiġu evalwati l-effetti ta' dan it-trattament fuq il-fertilità, is-sistema riproduttiva, u l-iżvilupp.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Cryostor CS10 (fih DMSO)
Sodium chloride
Albumina umana

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Tecartus huwa stabbli għal sena meta jinħażen iffriżat f'fażi ta' fwar tan-nitroġenu likwidu ($\leq -150^{\circ}\text{C}$).

Tecartus huwa stabbli f'temperatura ambjentali (20°C sa 25°C) għal sa 3 sigħat wara li jinħall mis-silġ. Madankollu, l-infużjoni ta' Tecartus trid tinbeda fi żmien 30 minuta minn meta jinħall kompletament mis-silġ u l-ħin totali tal-infużjoni m'għandux jaqbeż it-30 minuta.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Tecartus irid jinħażen fil-fażi ta' fwar tan-nitroġenu likwidu ($\leq -150^{\circ}\text{C}$) u jrid jibqa' ffriztat sakemm il-pazjent ikun lest għat-trattament biex jiġi żgurat li jkun hemm disponibbli ċelluli awtologi ħajjin vijabbli għall-għoti lill-pazjent. Il-prodott ma jridx jerga' jitqiegħed fil-friza wara li jinħall mis-silġ.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara li l-prodott mediċinali jinħall mis-silġ, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih u apparat speċjali għall-użu, għall-amministrazzjoni jew għall-impjant

Borża tal-ħażna krijoġenika tal-ethylene-vinyl acetate b'tubu ssiġillat imnejn iżżid u żewġ spike ports disponibbli, li fiha madwar 68 mL ta' dispersjoni ta' ċelluli.

Borża waħda tal-ħażna krijoġenika tiġi ppakkjata individwalment f'kasett tal-metall tat-trasportazzjoni.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Irradjazzjoni tista' twassal għal inattivazzjoni tal-prodott.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Tecartus irid jiġi ttrasportat ġewwa l-faċilità f'kontenituri magħluqa, li ma jistgħux jinkisru u li ma jistax inixxi l-kontenut minn go fihom.

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tad-demem tal-bniedem. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jimmaniġġjaw Tecartus iridu jiehdu l-prekawzjonijiet xierqa (jilbsu ingwanti u protezzjoni għall-ghajnejn) sabiex jevitaw trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

Preparazzjoni qabel l-ġhoti

- Ivverifika li l-identità (ID) tal-pazjent taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-kasett tal-metall ta' Tecartus.
- Il-borża tal-infuzjoni ta' Tecartus ma tridx titneħħa mill-kasett tal-metall jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent ma taqbilx mal-pazjent intenzjonat.
- Ladarba tiġi kkonfermata l-ID tal-pazjent, neħhi l-borża tal-infuzjoni mill-kasett tal-metall.
- Iċċekkja li l-informazzjoni tal-pazjent fuq it-tikketta tal-kasett tal-metall taqbel ma' dik ta' fuq it-tikketta tal-borża.
- Spezzjona l-borża tal-infuzjoni għal kwalunkwe ksur tal-integrità tal-kontenitur qabel tholl mis-silġ. Jekk il-borża tkun kompromessa, segwi l-linji gwida lokali għall-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem (u ikkuntattja lil Kite immedjatament).

Kif tholl mis-silġ

- Poġġi l-borża tal-infuzjoni go borża oħra.
- Ħoll Tecartus mis-silġ f'madwar 37 °C bl-użu ta' banjumarija jew metodu fejn jinħall fix-xott sakemm ma jkun hemm l-ebda silġ viżibbli fil-borża tal-infuzjoni. Ħallat il-kontenut tal-borża bil-galbu biex jinfirxu ċ-ċapep ta' materjal taċ-ċelluli. Jekk jifdal ċapep ta' ċelluli viżibbli, kompli hallat il-kontenut tal-borża bil-galbu. Ċapep żgħar ta' materjal taċ-ċelluli għandhom jinfirxu meta thawwad bil-galbu bl-idejn. Tecartus ma jridx jinħasel, jgħaddi minn ċentrifugazzjoni, u/jew jiġi sospiż mill-ġdid f'midja oħra qabel l-infuzjoni. Għandu jinħall mis-silġ f'madwar 3 sa 5 minuti.
- Ladarba jinħall mis-silġ, Tecartus ikun stabbli f'temperatura ambjentali (20 °C – 25 °C) għal sa 3 sigħat. Madankollu, l-infuzjoni ta' Tecartus trid tinbeda fi żmien 30 minuta wara li jinħall kompletament mis-silġ.

Għoti

- Għal użu awtologu ta' darba waħda biss.
- Tocilizumab u tagħmir ta' emergenza jridu jkunu disponibbli qabel l-infuzjoni u matul il-perjodu ta' monitoraġġ. F'każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minħabba nuqqas tal-mediċina li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas ta' mediċini tal-Aġenzija Ewropea

għall-Mediċini, irid ikun hemm miżuri alternattivi xierqa minflok tocilizumab għat-trattament ta' CRS disponibbli qabel l-infużjoni.

- Ma jridx jintuża filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.
- Aċċess għall-vini ċentrali huwa rakkomandat għall-għoti ta' Tecartus.
- Ivverifika għal darb'ohra li l-ID tal-pazjent taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-borża ta' Tecartus.
- Ipprajmja t-tubu b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride (0.154 mmol sodium għal kull mL) qabel l-infużjoni.
- Infuża l-kontenut kollu tal-borża ta' Tecartus fi żmien 30 minuta bil-gravità jew b'pompa peristaltika.
- Ħawwad il-borża bil-galbu matul l-infużjoni biex jiġi evitat li ċ-ċelluli jagħqdu.
- Wara li jiġi infuż il-kontenut kollu tal-borża, laħlaħ it-tubu fl-istess rata ta' infużjoni b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride (0.154 mmol sodium f'kull mL) biex jiġi żgurat li t-trattament ikun ingħata kollu.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża u l-materjal kollu li jkun ġie f'kuntatt ma' Tecartus (skart solidu u likwidu) jridu jiġu mmaniġġjati u jintremew bhala skart potenzjalment infettiv kif jitolbu l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem.

Esponiment aċċidentali

F'każ ta' esponiment aċċidentali għal Tecartus iridu jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem. L-uċuħ fejn isir ix-xogħol u l-materjali li potenzjalment ġew f'kuntatt ma' Tecartus iridu jiġu ddekontaminati b'diżinfettant xieraq.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1492/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 ta' Diċembru 2020
Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' Novembru 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA/ĊI
ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-
HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-
AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA/ĊI ATTIVAI/ U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza bijoloġika attiva

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
California
CA 90245
L-Istati Uniti

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
L-Olanda

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
L-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'ricetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Elementi ewlenin:

Disponibbiltà ta' tocilizumab u kwalifika tas-sit

L-MAH għandu jiżgura li l-isptarijiet u ċ-ċentri assoċjati tagħhom li jagħtu Tecartus ikunu kkwalfikati skont il-programm ta' distribuzzjoni kkontrollata miftiehem billi:

- jiżgura aċċess immedjat fuq il-post għal doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent qabel l-infużjoni ta' Tecartus. Iċ-ċentru ta' trattament għandu jkollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża preċedenti. F'każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas tal-medicina li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas ta' medicini tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini, jiżgura li jkun hemm miżuri alternattivi xierqa minflok tocilizumab għat-trattament ta' CRS disponibbli fuq il-post.
- jiżgura li l-professjonisti tal-kura tas-saħħa (HCP, healthcare professionals) involuti fit-trattament ta' pazjent ikunu temmew il-programm edukattiv.

Programm edukattiv – Qabel it-tqegħid fis-suq ta' Tecartus f'kull Stat Membru, l-MAH irid jaqbel dwar il-kontenut u d-disinn tal-materjal edukattiv mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

Programm Edukattiv għall-HCP

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Tecartus jitqiegħed fis-suq, l-HCPs kollha li huma mistennija jippreskrivu, jagħtu, u jamministraw Tecartus jiġu pprovduti b'dokument ta' gwida biex:

- jipprovdi informazzjoni dwar l-istudju ta' segwitu fit-tul dwar is-sigurtà u l-effikaċja u l-importanza li jikkontribwixxu f'dan l-istudju
- jiffacilita l-identifikazzjoni ta' CRS u ta' reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji
- jiffacilita l-immaniġġjar ta' CRS u ta' reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji
- jiżgura monitoraġġ adegwat ta' CRS u ta' reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji
- jiffacilita l-għoti tal-informazzjoni rilevanti kollha lill-pazjenti
- jiżgura li reazzjonijiet avversi jiġu rrappurtati b'mod adegwat u xieraq
- jiżgura li jingħataw istruzzjonijiet dettaljati dwar il-proċedura ta' kif jinħall mis-silġ
- qabel ma jiġi ttrattat pazjent, jiġi żgurat li jkun hemm disponibbli fuq il-post mill-inqas doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent. Iċ-ċentru ta' trattament ikkwalfikat irid ikollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat; f'każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas tal-medicina li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas ta' medicini tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini, għandu jiżgura li jkun hemm miżuri alternattivi xierqa għat-trattament ta' CRS disponibbli fuq il-post

Programm Edukattiv għall-Pazjent

Biex jgħarraf u jispjega lill-pazjenti:

- ir-riskji ta' CRS u ta' reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji, assoċjati ma' Tecartus
- il-htieġa li s-sintomi jiġu rappurtati immedjatament lit-tabib responsabbli mit-trattament
- il-htieġa li jibqgħu fil-vicinanza tal-post fejn ingħata Tecartus għal mill-inqas 4 gimgħat wara l-infużjoni ta' Tecartus
- il-htieġa li jgħorru l-kartuna ta' twissija għall-pazjent f'kull hin

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġu kkaratterizzati aktar l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' Tecartus f'pazjenti adulti b'Limfoma taċ-ċelluli mantle (MCL, mantle cell Lymphoma) li rkadiet jew reżistenti (r/r, relapsed or refractory) u f'pazjenti adulti b'lewkimja limfoblastika akuta (ALL, acute lymphoblastic leukaemia) r/r, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju prospettiv abbażi ta' <i>data</i> minn reġistru, skont protokoll miftiehem.	MCL: 30 ta' Ġunju 2042 ALL: 31 ta' Diċembru 2042

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGĦID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiz-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' Tecartus f'pazjenti adulti b'MCL li rkadiet jew reżistenti u l-bilanċ tal-Benefiċċju u r-Riskju f'pazjenti nisa, anzjani u b'mard sever, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati ta' studju prospettiv li jinvestiga l-effikaċja u s-sigurtà abbażi ta' <i>data</i> mill-istess reġistru użat biex jiġu kkaratterizzati l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' Tecartus, skont protokoll miftiehem.	30 ta' Settembru 2025
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' Tecartus f'pazjenti adulti b'r/r ALL, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati ta' segwitu tal-istudju kliniku ZUMA-3 (Parti 1 u Parti 2).	31 ta' Ottubru 2024
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' Tecartus f'pazjenti adulti b'r/r ALL, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju prospettiv ta' osservazzjoni abbażi ta' <i>data</i> minn reġistru, skont protokoll miftiehem.	31 ta' Diċembru 2027

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KASETT TAL-METALL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tecartus 0.4 – 2×10^8 ċelluli dispersjoni għall-infużjoni
brexucabtagene autoleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Ċelluli T tal-bniedem awtologi transdotti b'vettur retrovirali li jikkodifika riċettur ta' antigen kimeriku (CAR, chimeric antigen receptor) anti-CD19.
Din il-mediċina fiha ċelluli li oriġinaw mill-bniedem.

Fih: 0.4 sa 2×10^8 ċelluli T vijabbli CAR+.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Cryostor CS10 (fih DMSO), albumina umana, sodium chloride.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Dispersjoni għall-infużjoni.

Borża tal-infużjoni sterili waħda.

Kontenut: madwar 68 mL ta' dispersjoni ta' ċelluli.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

M'għandekx tesponi għal radjazzjoni.
Ħawwad bil-galbu l-kontenut tal-borża waqt li jinħall mis-silġ.
TUŻAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.
IEQAF ikkonferma l-ID tal-pazjent qabel l-infużjoni.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu ġol-vini biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Għal użu awtologu biss.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen iffriżat f'fażi ta' fwar tan-nitroġenu likwidu ≤ -150 °C.
Terġax tagħmlu fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina fiha ċelluli tad-demem tal-bniedem. Fdal tal-mediċina li ma tkunx intużat jew skart li jibqa' wara l-użu jridu jintremew skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1492/001

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Lott:
ID tal-Pazjent ta' Kite:
ID Addizzjonali tal-Pazjent:
Isem il-Pazjent:
Data tat-Twelid tal-Pazjent:
SEC:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM*

Mhux applikabbli.

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
BORŻA TAL-INFUŻJONI**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Tecartus 0.4 – 2×10^8 ċelluli dispersjoni għall-infużjoni
brexucabtagene autoleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)
Għal użu ġol-vini biss.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Lott:
ID tal-Pazjent ta' Kite:
ID Addizzjonali tal-Pazjent:
Isem il-Pazjent:
Data tat-Twelid tal-Pazjent:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

Kontenut: madwar 68 mL ta' dispersjoni ta' ċelluli.

6. OHRAJN

Għal użu awtologu biss.
Ivverifika l-ID tal-pazjent.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Tecartus 0.4 - 2×10^8 ċelluli dispersjoni għall-infuzjoni brexucabtagene autoleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek ser jagħtik Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent. Aqraha b'attenzjoni u segwi l-istruzzjonijiet fuqha.
- Dejjem uri l-Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent lit-tabib jew lill-infermier meta tarahom jew jekk tmur l-isptar.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Tecartus u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Tecartus
3. Kif jinghata Tecartus
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Tecartus
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Tecartus u għalxiex jintuża

Tecartus huwa mediċina ta' terapija tal-ġeni li tintuża għat-trattament ta' limfoma taċ-ċelluli mantle u lewkimja limfoblastika akuta taċ-ċelluli B fl-adulti. Dan jintuża meta mediċini oħra ma jkunux għadhom jaħdmu għalik (marda li rkadiet jew rezistenti). Il-mediċina hija magħmula apposta għalik miċ-ċelluli bojod tad-demem tiegħek stess li ġew modifikati u hija magħrufa bħala brexucabtagene autoleucel.

Limfoma taċ-ċelluli mantle u lewkimja limfoblastika akuta taċ-ċelluli B huma kanċers ta' parti mis-sistema immuni (id-difiżi tal-ġisem). Dawn jaffettwaw tip ta' ċelluli bojod tad-demem imsejha limfoċiti B. Kemm f'limfoma taċ-ċelluli mantle kif ukoll f'lewkimja limfoblastika akuta taċ-ċelluli B, il-limfoċiti B jikbru b'mod mhux ikkontrollat u jakkumulaw fit-tessut limfatiku, fil-mudullun jew fid-demem.

Kif jaħdem Tecartus

Iċ-ċelluli bojod tad-demem jittiehdu mid-demem tiegħek u jiġu ġenetikament modifikati sabiex ikunu jistgħu jimmiraw iċ-ċelluli tal-kanċer f'gismek. Meta Tecartus jiġi infuż fid-demem tiegħek, iċ-ċelluli bojod tad-demem modifikati ser joqtlu iċ-ċelluli tal-kanċer.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Tecartus

M'għandekx tinghata Tecartus

- jekk inti allergiku għal xi sustanza ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Jekk taħseb li tista' tkun allergiku, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir.

- jekk ma tistax tirċievi l-medicina li tnaqqas in-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm fid-demmm tiegħek (*kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti*) (ara wkoll sezzjoni 3, Kif jingħata Tecartus).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Tecartus huwa magħmul miċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek stess u jrid jingħata lilek biss (*użu awtologu*).

Testijiet u verifiki

Qabel ma tingħata Tecartus it-tabib tiegħek ser:

- Jiċċekkja l-pulmun, il-qalb, il-kliewi u l-pressjoni tad-demmm tiegħek.
- Jara jekk hemmx sinjali ta' infezzjoni jew infjammazzjoni; u jiddeċiedi jekk għandekx bżonn li tiġi ttrattat qabel ma jingħatalek Tecartus.
- Jiċċekkja jekk il-kanċer tiegħek huwiex qed jaggrava.
 - Jara jekk hemmx sinjali tal-marda tat-trapjant kontra l-ospitant li tista' sseħħ wara trapjant. Dan jiġri meta ċ-ċelluli ttrapjantati jattakkaw lill-ġisem tiegħek, u b'hekk jikkawżaw sintomi bħal raxx, dardir, rimettar, dijarea u ppurgar bid-demmm.
- Jiċċekkja d-demmm tiegħek għall-aċidu uriku u għal kemm hemm ċelluli tal-kanċer fid-demmm tiegħek. Dan ser juri jekk għandekx probabbiltà li tiżviluppa kondizzjoni msejha *sindrome tal-lizi tat-tumur*. Tista' tingħata medicini biex jgħinu jipprevjenu l-kondizzjoni.
- Jiċċekkja għal infezzjoni tal-epatite B, tal-epatite Ċ jew tal-HIV.
- Jiċċekkja jekk hadtx tilqim fis-6 ġimghat ta' qabel jew jekk tkunx qed tippjana li tieħu waħda fil-ftit xhur li jmiss.
- Jiċċekkja jekk fil-passat irċevejtx trattament li jehel mal-proteina msejha CD19.

F'xi każijiet, jista' ma jkunx possibbli li tgħaddi għat-trattament ippjanat b'Tecartus. Jekk l-infuzjoni ta' Tecartus tiġi ttardjata b'aktar minn ġimagħtejn wara li tkun irċevejt il-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti, jaf ikollok tirċievi aktar kimoterapija (ara wkoll sezzjoni 3, Kif jingħata Tecartus).

Wara li tkun ingħatajt Tecartus

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jew ikseb għajnuna ta' emergenza mill-ewwel jekk għandek xi waħda minn dawn li ġejjin:

- Tkexxix ta' bard, għeja estrema, debbulizza, sturdament, uġiġħ ta' ras, sogħla, qtugħ ta' nifs, taħbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari, dardir sever, rimettar, jew dijarea li jistgħu jkunu sintomi ta' kondizzjoni magħrufa bħala sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina. Iċċekkja t-temperatura tiegħek darbtejn kuljum għal 3 sa 4 ġimghat wara t-trattament b'Tecartus. Jekk it-temperatura tiegħek tkun għolja, żur lit-tabib tiegħek immedjatement.
- Aċċessjonijiet, roġħda, jew diffikultà biex titkellem jew diskors ma jinftehimx, tintilef minn sensik jew tnaqqis fil-livell ta' koxjenza, konfużjoni u diżorjentazzjoni, telf tal-bilanċ jew tal-koordinazzjoni.
- Deni (eż. temperatura 'l fuq minn 38°C), li jista' jkun sintomu ta' infezzjoni.
- Għeja estrema, debbulizza u qtugħ ta' nifs, li jistgħu jkunu sintomi ta' nuqqas ta' ċelluli homor tad-demmm.
- Johroġlok id-demmm jew titbenġel b'mod aktar faċli, li jistgħu jkunu sintomi ta' livelli baxxi ta' ċelluli fid-demmm magħrufa bħala plejtlits.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

It-tabib tiegħek ser jiċċekkja l-għadd tad-demmm tiegħek b'mod regolari peress li n-numru ta' ċelluli tad-demmm u ta' komponenti oħra tad-demmm jista' jonqos.

Inti ser tintalab tirreġistra f'reġistru għal mill-inqas 15-il sena sabiex jiġu mifhuma aħjar l-effetti fit-tul ta' Tecartus.

Tagħtix demm, organi, tessuti, jew ċelluli għal trapjant.

Tfal, adolexxenti u adulti żgħażaġh

Tecartus ma jridx jintuża fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena jew f'adulti żgħażaġh taħt is-26 sena.

Mediċini oħra u Tecartus

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Qabel ma tingħata Tecartus għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu xi mediċini li jdgħajfu s-sistema immuni tiegħek bħal kortikosteroidi, peress li dawn il-mediċini jistgħu jinterferixxu mal-effett ta' Tecartus.

B'mod partikolari, m'għandekx tingħata ċerti vaċċini msejġha vaċċini ħajjin:

- Fis-6 ġimġhat qabel ma tingħata l-kors qasir ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti sabiex tipprepara lill-ġisem tiegħek għaċ-ċelluli ta' Tecartus.
- Waqt it-ttrattament b'Tecartus.
- Wara t-ttrattament waqt li s-sistema immuni tkun qed tirkupra.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek bżonn tieħu xi tilqim.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tingħata din il-mediċina. Dan peress li l-effetti ta' Tecartus f'nisa tqal jew dawk li jkunu qed ireddgħu mhumiex magħrufa, u dan jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf tiegħek jew lill-wild tiegħek li qed jitredda'.

- Jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila wara t-ttrattament b'Tecartus, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament.
- Inti ser isirlek test tat-tqala qabel jibda t-ttrattament. Tecartus jista' jingħata biss jekk ir-rizultati juru li m'intix tqila.

Iddiskuti t-tqala mat-tabib tiegħek jekk irċevejt Tecartus.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tecartus jista' jikkawża problemi bħal bidla jew tnaqqis ta' koxxjenza, konfużjoni u aċċessjonijiet fit-8 ġimġhat ta' wara li jingħata.

Issuqx, thaddimx magni, u tiħux sehem f'attivitajiet fejn ikollok bżonn tkun viġilanti għal mill-inqas 8 ġimġhat wara t-ttrattament tiegħek b'Tecartus jew sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek li rkuprajt għalkollox.

Tecartus fih sodium, dimethylsulfoxide (DMSO) u gentamicin

Din il-mediċina fiha 300 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull borża tal-infużjoni. Dan huwa ekwivalenti għal 15% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult. Din fiha wkoll DMSO u gentamicin li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva severa.

3. Kif jinghata Tecartus

Tecartus dejjem ser jinghatalek minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

- Peress li Tecartus huwa magħmul miċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek stess, iċ-ċelluli tiegħek ser jingabru minnek biex tiġi ppreparata l-mediċina tiegħek. It-tabib tiegħek ser jieħu xi ftit mid-demmm tiegħek billi juża kateter impoġġi ġol-vina tiegħek (proċedura msejja *lewkaferenzi*). Xi ftit miċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek jiġu sseparati mid-demmm tiegħek u l-bqija tad-demmm tiegħek jiġi rritornat fil-vina tiegħek. Dan jista' jieħu 3 sa 6 sigħat u jista' jkun hemm bżonn li jiġi repetut.
- Iċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek jintbagħtu lil ċentru tal-manifattura biex jiġi magħmul Tecartus tiegħek. Normalment jieħu madwar 2 sa 3 ġimghat biex isir Tecartus iżda ż-żmien jista' jvarja.

Mediċini li jinghataw qabel it-trattament b'Tecartus

Ftit jiem qabel ma tirċievi Tecartus, inti ser tingħata kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti, li ser tippermetti li iċ-ċelluli bojod tad-demmm modifikati f'Tecartus jimmultiplikaw fil-ġisem tiegħek meta l-mediċina tingħata lilek.

Matul it-30 sa 60 minuta qabel ma tingħata Tecartus tista' tingħata mediċini oħrajn. Dan sabiex jgħin biex jipprevjeni reazzjonijiet għall-infuzjoni u deni. Dawn il-mediċini l-oħra jistgħu jinkludu:

- Paracetamol.
- Antistamina bħal diphenhydramine.

Kif għandek tingħata Tecartus

Tecartus ser jinghatalek dejjem minn tabib f'ċentru ta' trattament ikkwalifikat.

- Tecartus jingħata f'doża waħda.
- It-tabib jew l-infermier tiegħek ser jagħtuk infużjoni waħda ta' Tecartus permezz ta' kateter imqiegħed ġol-vina tiegħek (*infużjoni ġol-vini*) fuq medda ta' madwar 30 minuta.
- Tecartus huwa verżjoni modifikata ġenetikament taċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek. Għalhekk, il-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek li jimmaniġġja t-trattament ser jieħu prekawzjonijiet xierqa (jilbes ingwanti u nuċċali) biex jevita trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv u ser isegwi l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem biex inaddaf u jarmi kwalunkwe materjal li jkun ġie f'kuntatt miegħu.

Wara li tingħata Tecartus

- Trid tibqa' fil-viċinanzi tal-isptar fejn ġejt ittrattat għal mill-inqas 4 ġimghat wara t-trattament b'Tecartus. It-tabib tiegħek ser jirrakkomanda li inti tmur lura l-isptar kuljum għal mill-inqas 10 ijiem jew li inti tinżamm l-isptar bħala in-patient għall-ewwel 10 ijiem wara t-trattament b'Tecartus. Dan sabiex it-tabib tiegħek ikun jista' jiċċekkja jekk it-trattament tiegħek ikunx qed jaħdem u jgħinek jekk ikollok xi effetti sekondarji.

Jekk taqbez xi appuntamenti, ċempel lit-tabib tiegħek jew liċ-ċentru tat-trattament tiegħek malajr kemm jista' jkun biex tagħmel appuntament ġdid.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Tipprovax tittratta l-effetti sekondarji tiegħek waħdek.

Tecartus jista' jikkawża effetti sekondarji li jistgħu jkunu serji jew ta' periklu għall-hajja. **Fittex attenzjoni medika urġenti** jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin wara l-infuzjoni ta' Tecartus.

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

- Deni, tkexkix ta' bard, pressjoni tad-demmm imnaqqsa li tista' tikkawża sintomi bħal sturdament, mejt, fluwidu fil-pulmun, li jistgħu jkunu severi u fatali (kollha sintomi ta' kondizzjoni msejha *sindrome ta' rilaxx ta' citokina*).
- Tintilef minn sensik jew tnaqqis fil-livell ta' koxxjenza, konfużjoni jew telf tal-memorja minhabba disturbi fil-funzjoni tal-moħħ, diffikultà biex titkellem jew diskors ma jinftehimx, roġħda involontarja (*roġħda*), aċċessjonijiet, konfużjoni f'daqqa b'aġitazzjoni, diżorjentament, alluċinazzjoni jew irritabilità (*thewdin*).
- Deni, tkexkix ta' bard, li jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni.

Effetti sekondarji possibbli ohra

Effetti sekondarji ohra huma mnizzla hawn taħt. Jekk dawn l-effetti sekondarji jsiru severi jew serji, għid lit-tabib tiegħek immedjament.

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

- Numru baxx b'mod mhux normali ta' ċelluli bojod tad-demmm, li jista' jżid ir-riskju tiegħek ta' infezzjoni.
- Numru baxx ta' ċelluli li jgħinu fit-tagħqid tad-demmm (*tromboċitopenija*): is-sintomi jistgħu jinkludu ħruġ ta' demmm eċċessiv jew fit-tul jew tbengil.
- Pressjoni għolja.
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demmm (ċelluli li jgħorru l-ossigenu): is-sintomi jistgħu jinkludu għeja estrema b'telf ta' enerġija.
- Għeja estrema.
- Tahbit tal-qalb mgħaġġel jew bil-mod.
- Tnaqqis fl-ossigenu li jasal fit-tessuti tal-ġisem: is-sintomi jistgħu jinkludu bidliet fil-kulur tal-ġilda tiegħek, konfużjoni, nifs mgħaġġel.
- Qtuġħ ta' nifs, soġħla.
- Ħruġ eċċessiv ta' demmm.
- Dardir, stitikezza, dijarea, uġiġħ addominali, rimettar.
- Uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fil-ġogi, uġiġħ fl-għadam, uġiġħ fl-estrematijiet tal-ġisem.
- Nuqqas ta' enerġija jew saħħa, dgħufija fil-muskoli, diffikultà biex tiċċaqlaq, spażmi fil-muskoli.
- Uġiġħ ta' ras.
- Problemi fil-kliewi li jwasslu biex il-ġisem tiegħek iżomm fluwidi, akkumulazzjoni ta' fluwidi fit-tessuti (*edima*) li tista' twassal għal zieda fil-piż u diffikultà biex tieħu n-nifs.
- Livelli għoljin ta' aċidu uriku u zokkor (*glucose*) osservati fit-testijiet tad-demmm.
- Livelli baxxi ta' sodium, magnesium, phosphate, potassium jew calcium osservati fit-testijiet tad-demmm.
- Nuqqas ta' aptit, uġiġħ fil-ħalq.
- Diffikultà biex torqod, ansjetà.
- Nefha fir-riglejn jew fid-dirġħajn, fluwidu madwar il-pulmun (*effużjoni fil-plewra*).
- Raxx tal-ġilda jew problemi fil-ġilda.
- Livelli baxxi ta' immunoglobulini osservati f'test tad-demmm, li jistgħu jwasslu għal infezzjonijiet.
- Zieda fl-enzimi tal-fwied osservata f'testijiet tad-demmm.
- Uġiġħ fin-nervituri.

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- Livelli baxxi ta' albumina osservati fit-testijiet tad-demmm.

- Livelli għoljin ta' bilirubina osservati fit-testijiet tad-demem.
- Taħbit tal-qalb irregolari (*aritmija*).
- Telf ta' kontroll tal-movimenti tal-ġisem.
- Ħalq xott, deidratazzjoni, diffikultà biex tibra'.
- Tnaqqis fil-ħruġ tal-awrina (minħabba l-problemi fil-kliewi msemmija hawn fuq).
- Qtuġh ta' nifs (*insufficjenza respiratorja*).
- Diffikultà biex tieħu nifs li ma tħallikx titkellem b'sentenzi sħaħ, sogħla minħabba fluwidu fil-pulmun.
- Żieda fil-pressjoni ġewwa l-kranju tiegħek.
- Tagħqid tad-demem: is-sintomi jistgħu jinkludu wġiġh fis-sider jew fil-parti ta' fuq tad-dahar, diffikultà biex tieħu n-nifs, sogħla bid-demem jew uġiġh bħal bugħawwieġ, nefha f'riġel wiehed, ġilda sħuna u skura madwar iż-żona li tuġa'.
- Bidla fil-kapaċità tad-demem li jifforma tagħqid (*koagulopatija*): is-sintomi jistgħu jinkludu ħruġ ta' demm eċċessiv jew fit-tul jew tbenġil.
- Bidliet fil-vista li jagħmluha diffiċli li tara l-affarijiet (*indeboliment tal-vista*).
- Sensittività eċċessiva: sintomi bħal raxx, ħorriqija, ħakk, nefha u anafilassi.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Tecartus

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għat-tobba biss.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kontenitur u l-borża tal-infużjoni wara JIS.

Aħzen iffriżat f'fażi ta' fwar tan-nitroġenu likwidu ≤ -150 °C sakemm jinħall mis-silġ għall-użu. Terġax tagħmlu fil-friza.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Tecartus

Is-sustanza attiva hija brexucabtagene autoleucel ($0.4 - 2 \times 10^8$ ċelluli dispersjoni għall-infużjoni). Kull borża tal-infużjoni waħda speċifika għall-pazjent fiha dispersjoni ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR anti-CD19 f'madwar 68 mL għal doża fil-mira ta' 2×10^6 ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR anti-CD19/kg għall-pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli mantle u doża fil-mira ta' 1×10^6 ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR anti-CD19/kg għall-pazjenti b'lewkimja limfoblastika akuta taċ-ċelluli B. Is-sustanzi mhux attivi (eċċipjenti) l-oħra huma: Cryostor CS10 (fih DMSO), sodium chloride, albumina umana. Ara sezzjoni 2 "Tecartus fih sodium, dimethyl sulphoxide (DMSO) u gentamicin residwu".

Din il-medicina fiha ċelluli tad-demem tal-bniedem modifikati ġenetikament.

Kif jidher Tecartus u l-kontenut tal-pakkett

Tecartus huwa dispersjoni għall-infużjoni minn ċara għal opaka, minn bajda għal ħamra, ipprovduta f'borża tal-infużjoni ppakkjata individwalment f'kasett tal-metall. Borża tal-infużjoni waħda fiha madwar 68 mL ta' dispersjoni ta' ċelluli.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
L-Olanda

Manifattur

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'.

Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taggorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

<----->

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Huwa importanti li taqra l-kontenut kollu ta' din il-proċedura qabel ma tagħti Tecartus.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Tecartus irid jiġi ttrasportat ġewwa l-facilità f'kontenituri magħluqa, li ma jistgħux jinkisru u li ma jistax inixxi l-kontenut minn go fihom.

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tad-demem tal-bniedem. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jimmaniġġjaw Tecartus iridu jieħdu l-prekawzjonijiet xierqa (jilbsu ingwanti u protezzjoni għall-ghajnejn) sabiex jevitaw trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

L-uċuħ fejn isir ix-xogħol u l-materjali li potenzjalment ġew f'kuntatt ma' Tecartus iridu jiġu ddekontaminati skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal ta' skart derivat mill-bniedem.

Preparazzjoni qabel l-ghoti

- Ivverifika li l-identità (ID) tal-pazjent taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-kasett tal-metall ta' Tecartus.
- Il-borża tal-infuzjoni ta' Tecartus ma tridx titneħha mill-kasett tal-metall jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent ma taqbilx mal-pazjent intenzjonat.
- Ladarba tiġi kkonfermata l-ID tal-pazjent, neħhi l-borża tal-infuzjoni mill-kasett tal-metall.
- Iċċekkja li l-informazzjoni tal-pazjent fuq it-tikketta tal-kasett tal-metall taqbel ma' dik ta' fuq it-tikketta tal-borża.
- Spezzjona l-borża tal-infuzjoni għal kwalunkwe ksur tal-integrità tal-kontenitur qabel tholl mis-silġ. Jekk il-borża tkun kompromessa, segwi l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem (jew ikkuntattja immedjatament lil Kite).

Kif tholl mis-silġ

- Poġġi l-borża tal-infuzjoni go borża oħra.
- Neħhi Tecartus mis-silġ f' madwar 37 °C bl-użu ta' banjumarija jew metodu fejn jinħall fix-xott sakemm ma jkun hemm l-ebda silġ viżibbli fil-borża tal-infuzjoni. Hallat il-kontenut tal-borża bil-galbu biex jinfirxu ċ-ċapep ta' materjal ċellulari. Jekk jifdal ċapep ta' ċellulari viżibbli, kompli hallat il-kontenut tal-borża bil-galbu. Ċapep zġhar ta' materjal ċellulari għandhom jinfirxu meta thawwad bil-galbu bl-idejn. Tecartus ma jridx jinħasel, jgħaddi minn ċentrifugazzjoni, u/jew jiġi sospiż mill-ġdid f' midja oħra qabel l-infuzjoni. Għandu jinħall mis-silġ f' madwar 3 sa 5 minuti.
- Ladarba jinħall mis-silġ, Tecartus ikun stabbli f' temperatura ambjentali (20 °C – 25 °C) għal sa 3 sigħat. Madankollu, l-infuzjoni trid tinbeda fi żmien 30 minuta wara li jinħall kompletament mis-silġ.

TUŻAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.

Għoti

- Il-medicina trid tinghata f' centru ta' trattament ikkwalifikat minn tabib/tobba b'esperjenza fit-trattament ta' tumuri malinni ematoloġiċi u mharrġa fl-ghoti u l-immaniġġjar ta' pazjenti ttrattati b' Tecartus.
- Ara li tiżgura li qabel l-infuzjoni u matul il-perjodu ta' rkupru jkun hemm disponibbli mill-inqas doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent kif ukoll tagħmir ta' emergenza. L-isptarijiet u ċ-ċentri assoċjati għandu jkollhom aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża preċedenti. F'każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas tal-medicina li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas ta' medicini tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini, ara li tiżgura li jkun hemm miżuri alternattivi xierqa minflok tocilizumab għat-trattament ta' CRS disponibbli fuq il-post.
- L-identità tal-pazjent trid titqabbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-borża tal-infuzjoni.
- Tecartus huwa għal użu awtologu biss.
- Tecartus irid jinghata bħala infuzjoni ġol-vini bl-użu ta' tubu għall-ghoti ġol-vini mingħajr latex mingħajr filtru li jnaqqas il-lewkoċiti fuq medda ta' 30 minuta bil-gravità jew b'pompa peristaltika.
- Ħawwad il-borża bil-galbu matul l-infuzjoni biex jiġi evitat li ċ-ċellulari jagħqdu. Irid jiġi infuż il-kontenut kollu tal-borża tal-infuzjoni.
- Trid tintuża soluzzjoni għall-injezzjoni sterili ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride (0.154 mmol sodium għal kull mL) biex tipprajmja t-tubu qabel l-infuzjoni kif ukoll biex tlahalhu wara. Meta jkun ġie infuż il-volum kollu ta' Tecartus, il-borża tal-infuzjoni trid tiġi mlahalha b'10 sa 30 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride permezz ta' pprajmjar invers biex jiġi żgurat li ġew infużi kemm jista' jkun ċellulari fil-pazjent.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu għar-rimi tal-prodott medicinali

Fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża u kwalunkwe skart li jibqa' wara l-użu li jkun ġie f'kuntatt ma' Tecartus (skart solidu u likwidu) jridu jiġu mmaniġġjati u jintremew bħala skart

potenzjalment infettiv kif jitolbu l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem.

Esponiment aċċidentali

F'każ ta' esponiment aċċidentali jridu jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem li jistgħu jinkludu l-ħasil tal-ġilda kkontaminata u t-tneħħija ta' hwejjeġ ikkontaminati. L-uċuħ fejn isir ix-xogħol u l-materjali li potenzjalment ġew f'kuntatt ma' Tecartus iridu jiġu ddekontaminati b'diżinfettant xieraq.

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET DWAR IT-TALBA GHAL SENA TA' PROTEZZJONI TAL-
KUMMERĊJALIZZAZZJONI PPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA GHALL-
MEDIĊINI**

Konkluzjonijiet ipprezentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **sena waħda ta' protezzjoni tal-kummerċjalizzazzjoni**

Is-CHMP irrededa d-*data* sottomessa mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, filwaqt li kkunsidra d-dispożizzjonijiet tal-Artikolu 14(11) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, u jqis li l-indikazzjoni terapewtika ġdida ġgib magħha benefiċċju kliniku sinifikanti meta mqabbla ma' terapiji eżistenti, kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.