

**ANNEX 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

Yescarta 0.4 –  $2 \times 10^8$  ċelluli dispersjoni għal infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### 2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Yescarta (axicabtagene ciloleucel) huwa immunoterapija taċ-ċelluli T awtologi ġenetikament modifikati diretta lejn CD19. Biex jiġi ppreparat Yescarta, iċ-ċelluli T tal-pazjent stess jiġu miġbura u ġenetikament modifikati *ex vivo* permezz ta' transduzzjoni retrovirali biex jiġi espress riċettur ta' antiġene kimeriku (CAR - *chimeric antigen receptor*) li jinkludi framment varjabbli ta' katina singola anti-CD19 tal-ġrieden marbut ma' dominju kostimulanti CD28 u dominju ta' sinjalar CD3-zeta. Iċ-ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR anti-CD19 jiġu espanduti u infużi lura fil-pazjent, fejn dawn jistgħu jirrikonossu u jeliminaw ċelluli fil-mira li jesprimu CD19.

### 2.2 Għamla kwalitattiva u kwantitattiva

Kull borża tal-infużjoni waħda ta' Yescarta speċifika għall-pazjent fiha dispersjoni ta' ċelluli T CAR anti-CD19 f' madwar 68 mL għal doża fil-mira ta'  $2 \times 10^6$  ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR anti-CD19 għal kull kg ta' piż tal-ġisem (firxa:  $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$  ċelluli/kg), b'massimu ta'  $2 \times 10^8$  ċelluli T CAR anti-CD19.

#### Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull borża ta' Yescarta fiha 300 mg sodium.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Dispersjoni għal infużjoni.

Dispersjoni minn ċara għal opaka, minn bajda għal hamra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Yescarta huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma taċ-ċellula B kbira diffuża (DLBCL - *diffuse large B-cell lymphoma*) li rkadiet jew reżistenti u limfoma taċ-ċellula B kbira medjastinali primarja (PMBCL - *primary mediastinal large B-cell lymphoma*), wara żewġ għażliet jew aktar ta' terapija sistemika.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Yescarta jrid jingħata f'ambjent kliniku kkwalfikat.

It-terapija b'Yescarta għandha tinbeda taħt it-tmexxija u s-superviżjoni minn professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fit-trattament ta' tumuri malinni ematoloġiċi u mħarreġ dwar l-ghoti u l-immuniġġjar ta' pazjenti ttrattati b'Yescarta. Qabel l-infuzjoni, 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' emerġenza. Iċ-ċentru tat-trattament irid ikollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża preċedenti.

### Požoloġija

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

Doża waħda ta' Yescarta fiha  $2 \times 10^6$  ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR għal kull kg tal-piż tal-ġisem (jew massimu ta'  $2 \times 10^8$  ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR għal pazjenti ta' 100 kg jew aktar) f'madwar 68 mL ta' dispersjoni f'borża tal-infuzjoni.

Id-disponibbiltà ta' Yescarta trid tiġi kkonfermata qabel ma jinbeda l-kors li jnaqqas il-limfoċiti.

#### *Qabel it-trattament (kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti)*

- Kors ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti li jikkonsisti minn cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini u fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini għandu jingħata fil-ħames, ir-raba', u t-tielet jum qabel l-infuzjoni ta' Yescarta.

#### *Qabel il-medikazzjoni*

- Hu rakkomandat li jingħata paracetamol 500-1,000 mg oralment u diphenhydramine 12.5 sa 25 mg ġol-vini jew orali (jew ekwivalenti) madwar siegħa qabel l-infuzjoni ta' Yescarta.
- Użu profilattiku ta' kortikosteroidi sistemici mhuwiex rakkomandat peress li jista' jinterferixxi mal-attività ta' Yescarta.

#### *Monitoraġġ*

- Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati kuljum għall-ewwel 10 ijiem wara l-infuzjoni għal sinjali u sintomi ta' CRS, avvenimenti newroloġiċi u tossiċitajiet oħra potenzjali. It-tobba għandhom jikkunsidraw dħul l-isptar għall-ewwel 10 ijiem wara l-infuzjoni jew mal-ewwel sinjali jew sintomi ta' CRS u/jew avvenimenti newroloġiċi.
- Wara l-ewwel 10 ijiem wara l-infuzjoni, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat skont id-diskrezzjoni tat-tabib.
- Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jibqgħu fil-viċinanzi ta' faċilità klinika kkwalfikata għal mill-inqas 4 ġimghat wara l-infuzjoni.

### Popolazzjonijiet speċjali

*Pazjenti b'infezzjoni tal-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV - human immunodeficiency virus), tal-virus tal-epatite B (HBV - hepatitis B virus) u tal-virus tal-epatite C (HCV - hepatitis C virus)*  
M'hemm l-ebda esperjenza klinika f'pazjenti b'infezzjoni attiva tal-HIV, HBV jew HCV.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Yescarta fit-tfal u l-adolesxenti taħt l-età ta' 18-il sena għandhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

#### *Anzjani*

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'età ta'  $\geq 65$  sena. L-effikaċja kienet konsistenti mal-popolazzjoni globali ta' pazjenti ttrattati.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Yescarta għandu jingħata permezz ta' infuzjoni ġol-vini.

Yescarta ma jridx jiġi rradjat. TUŽAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.

### *Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel taġti l-prodott mediċinali*

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tad-demem tal-bniedem ġenetikament modifikati. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa li jimmaniġġjaw Yescarta għandhom jieħdu prekawzjonijiet xierqa (jilbsu ingwanti u nuċċali) biex jevitaw it-trażmissjoni potenzjali ta' mard li jittieħed.

### *Preparazzjoni ta' Yescarta*

- Ivverifika li l-identità (ID) tal-pazjent taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-kasett ta' Yescarta.
- Il-borża ta' Yescarta ma tridx titneħħa mill-kasett jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent ma taqbilx mal-pazjent intenzjonat.
- Ladarba tiġi kkonfermata l-ID tal-pazjent, neħhi l-borża ta' Yescarta mill-kasett.
- Iċċekkja li l-informazzjoni tal-pazjent fuq it-tikketta tal-kasett taqbel ma' dik ta' fuq it-tikketta tal-borża.
- Spezzjona l-borża tal-prodott għal kwalunkwe ksur tal-integrità tal-kontenitur qabel ma jiġi maħlul minn silġ. Jekk il-borża tkun kompromessa, segwi l-linji gwida lokali (jew ikkuntattja lil Kite immedjatement).
- Poġġi l-borża tal-infużjoni go borża sterili oħra jew skont il-linji gwida lokali.
- Ħoll Yescarta minn 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-infużjoni. Hallat il-kontenut tal-borża bil-galbu biex jinfirxu l-mases magħquda ta' materjal taċ-ċelluli. Jekk jifdal mases magħquda viżibbli taċ-ċelluli, kompli hallat il-kontenut tal-borża bil-galbu. Mases magħquda żgħar ta' materjal taċ-ċelluli għandhom jinfirxu meta jiġu mħawda bil-galbu bl-idejn. Yescarta m'għandux jinħasel, jgħaddi minn ċentrifugazzjoni, u/jew jiġi sospiż mill-ġdid f' midja oħra qabel l-infużjoni. Għandu jinħall minn silġ f' madwar 3 sa 5 minuti.
- Ladarba jinħall minn silġ, Yescarta jkun stabbli f' temperatura ambjentali (20 °C-25 °C) għal sa 3 sigħat.

### *Għoti*

- Għal użu awtologu biss.
- Tocilizumab u taġmir ta' emergenza għandhom ikunu disponibbli qabel l-infużjoni u matul il-perjodu ta' monitoraġġ.
- Ma jridx jintuża filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.
- Aċċess għall-vini ċentrali hu rakkomandat għall-ġhoti ta' Yescarta.
- Ivverifika l-ID tal-pazjent għal darb'oħra li taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-borża ta' Yescarta.
- Ipprajmja t-tubi b' soluzzjoni ta' 0.9% sodium chloride (0.154 mmol ta' sodium f' kull mL) qabel l-infużjoni.
- Infuża l-kontenut kollu tal-borża ta' Yescarta fi 30 minuta bil-gravità jew b'pompa peristaltika. Yescarta jibqa' stabbli f' temperatura ambjentali sa 3 sigħat wara li jinħall minn silġ.
- Ħawwad il-borża bil-galbu matul l-infużjoni ta' Yescarta biex jiġi evitat li ċ-ċelluli jagħqudu.
- Wara li jiġi infuż il-kontenut kollu tal-borża, laħlaħ it-tubu fl-istess rata ta' infużjoni b' soluzzjoni ta' 0.9% sodium chloride (0.154 mmol ta' sodium f' kull mL) biex jiġi żgurati li Yescarta jkun ingħata kollu.

Għal prekawzjonijiet speċjali għar-rimi, 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

##### Traċċabilità

Sabiex tiġi żgurata t-traċċabilità, l-isem tal-prodott, in-numru tal-lott u l-isem tal-pazjent ittrattat għandhom jinżammu għal perjodu ta' 30 sena.

##### Ġenerali

Minhabba r-riskji assoċjati ma' trattament b'Yescarta, l-infużjoni għandha 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 kimoterapiji preċedenti.
- Infezzjoni attiva mhux ikkontrollata.
- Marda tat-trapjant kontra l-ospitant (GVHD - *graft-versus-host disease*) attiva.

Pazjenti ttrattati b'Yescarta m'għandhomx jagħtu demm, organi, tessuti, u ċelluli għal trapjant.

Yescarta huwa maħsub biss għal użu awtologu u m'għandux jingħata lil pazjenti oħrajn. Qabel l-infużjoni, l-identità tal-pazjent trid taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-borża tal-infużjoni u l-kasett ta' Yescarta. Tagħmilx infużjoni ta' Yescarta jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent ma taqbilx mal-pazjent intenzjonat.

##### Mard konkomitanti

Pazjenti b'disturb attiv tas-CNS jew b'funzjoni inadegwata tal-kliewi, tal-fwied, tal-pulmun, jew tal-qalb aktarx li jkunu aktar vulnerabbli għall-konsegwenzi tar-reazzjonijiet avversi deskritti hawn taht u jkunu jeħtieġu attenzjoni speċjali.

##### Limfoma primarja tas-sistema nervuża ċentrali (CNS - *central nervous system*)

M'hemm l-ebda esperjenza fl-użu ta' Yescarta f'pazjenti b'limfoma primarja tas-CNS. Għalhekk, ir-riskju/il-benefiċċju ta' Yescarta ma ġiex stabbilit f'din il-popolazzjoni.

##### Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina

Kważi l-pazjenti kollha esperjenzaw ċertu grad ta' CRS. CRS sever, li jinkludi reazzjonijiet ta' periklu għall-ħajja u fatali, ġie osservat b'mod komuni ħafna b'Yescarta bi żmien sal-bidu tagħhom ta' 1 sa 12-il jum (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 ipprovdut fit-Tabella 1. Inghatat terapija bbażata fuq inibitur tar-riċettur ta' interleukin-6 (IL-6) bħal tocilizumab għal CRS moderat jew sever assoċjat ma' Yescarta.

Qabel l-infużjoni ta' Yescarta, irid ikun hemm fuq il-post u disponibbli għall-għoti mill-inqas doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent. Iċ-ċentru tat-trattament għandu jkollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża preċedenti.

Issorvelja lill-pazjenti kuljum għal sinjali u sintomi ta' CRS għal mill-inqas 10 ijiem wara l-infużjoni f'faċilità klinika kkwalfikata. Wara l-ewwel 10 ijiem wara infużjoni, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat skont id-diskrezzjoni tat-tabib.

Agħti parir lill-pazjenti biex jibqgħu fil-viċinanza ta' faċilità klinika kkwalfikata għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-infużjoni, u biex ifittxu attenzjoni medika immedjata f'każ li joħorgu xi sinjali jew sintomi ta' CRS. Ġew żviluppati algoritmi ta' trattament biex jittaffew xi wħud mis-sintomi ta' CRS esperjenzati mill-pazjenti fuq Yescarta. Dawn jinkludu l-użu ta' tocilizumab jew tocilizumab u kortikosteroidi għal CRS moderat, sever, jew ta' periklu għall-ħajja 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 teħtieġ ossiġenazzjoni supplimentali) għandhom 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.

Yescarta m'għandux jinghata lil pazjenti b'infezzjonijiet attivi jew b'mard infjammatorju qabel ma dawn il-kundizzjonijiet jgħaddu.

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, patologiji sottostanti tal-organi jistgħu jiggravaw fl-ambjent ta' CRS. Pazjenti b'disfunzjoni kardijaka medikament sinifikanti għandhom jiġu mmanigġjati skont l-istandards ta' kura kritika u għandhom jiġu kkunsidrati miżuri bħal ekokardjografija.

Id-dijanjsi ta' CRS teħtieġ li jiġu esklużi kawżi alternattivi ta' rispons infjammatorju sistemiku, inkluża infezzjoni. Fil-każ ta' newtopenija bid-deni, evalwa għal infezzjoni u mmanigġja b'antibijotiċi ta' spettru wiesa', fluwidi, u kura ta' sostenn oħra kif medikament indikat.

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

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

**Tabella 1: Gwida ta' klassifikazzjoni u mmanigġjar ta' CRS**

<b>Grad ta' CRS (a)</b>	<b>Tocilizumab</b>	<b>Kortikosteroidi</b>
<b>Grad 1</b> Is-sintomi jeħtieġu trattament sintomatiku biss (eż., deni, dardir, gheja, uġiġħ ta' ras, mijalġja, telqa kbira).	N/A	N/A
<b>Grad 2</b> Is-sintomi jeħtieġu u jirrispondu għal intervent moderat. Ħtieġa ta' ossiġnu ta' inqas minn 40% FiO <sub>2</sub> jew pressjoni baxxa li tirrispondi għal fluwidi jew doża baxxa ta' vasopressur wieħed jew tossiċità tal-organi ta' Grad 2 (b).	Agħti tocilizumab (c) 8 mg/kg ġol-vini fuq perjodu ta' siegħa (li ma taqbiżx 800 mg). Irrepeti tocilizumab kull 8 sigħat skont il-bżonn jekk ma jkunx hemm rispons għall-fluwidi ġol-vini jew žid 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 tas-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina jekk ma jkun hemm l-ebda rispons għat-tieni doża jew għal dozi sussegwenti ta' tocilizumab.	Immanigġja skont il-Grad 3 jekk ma jkun hemm l-ebda titjib fi żmien 24 siegħa wara li jinbeda tocilizumab.
<b>Grad 3</b> Is-sintomi jeħtieġu u jirrispondu għal intervent aggressiv. Ħtieġa ta' ossiġnu ta' aktar minn jew daqs 40% FiO <sub>2</sub> jew pressjoni baxxa li teħtieġ vasopressuri ta' doża għolja jew multipli jew tossiċità tal-organi ta' Grad 3 jew transaminite ta' Grad 4.	Skont il-Grad 2	Agħti methylprednisolone 1 mg/kg ġol-vini darbtejn kuljum jew dexamethasone ekwivalenti (eż., 10 mg ġol-vini kull 6 sigħat). Kompli l-użu ta' kortikosteroidi sakemm l-avveniment ikun ta' Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas għax-xejn fuq 3 ijiem. Jekk ma jkunx hemm titjib, immanigġja bħala Grad 4 (hawn taħt).

Grad ta' CRS (a)	Tocilizumab	Kortikosteroidi
<b>Grad 4</b> Sintomi ta' periklu għall- ħajja. Ħtiġijiet ta' sostenn b'ventilatur jew emodjalisi veno-venuża kontinwa jew tossicità tal-organi ta' Grad 4 (minbarra transaminite).	Skont il-Grad 2	Agħti methylprednisolone 1000 mg ġol-vini kuljum għal 3 ijiem; jekk ikun hemm titjib, wara mmaniġġja skont hawn fuq.  Ikkunsidra immunosoppressanti alternattivi jekk ma jkun hemm l-ebda titjib jew jekk il- kondizzjoni tigrava.

N/A = mhux disponibbli/mhux applikabbli

(a) Lee et al 2014.

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

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

### Reazzjonijiet avversi newroloġiċi

Ġew osservati b'mod komuni ħafna reazzjonijiet avversi newroloġiċi severi f'pazjenti ttrattati b'Yescarta, li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja jew fatali (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'passat ta' disturbi fis-CNS bħal aċċessjonijiet jew iskemja ċerebrovaskulari jistgħu jkunu f'riskju akbar. Ġew irrappurtati każijiet fatali u serji ta' edema ċerebrali f'pazjenti ttrattati b'Yescarta. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi newroloġiċi (Tabella 2). Wara l-infuzjoni l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-inqas darba kuljum għal 10 ijiem fil-facilità tal-kura tas-saħħa kkwalifikata għal sinjali u sintomi ta' tossicità newroloġika. Wara l-ewwel 10 ijiem wara l-infuzjoni, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat skont id-diskrezzjoni tat-tabib. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jibqgħu fil-viċinanzi ta' faċilità klinika kkwalifikata għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-infuzjoni u biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk isehħu sinjali jew sintomi ta' tossicità newroloġika. Il-monitoraġġ tas-sinjali vitali u l-funzjonijiet tal-organi għandu jiġi kkunsidrat skont is-severità tar-reazzjoni.

Pazjenti li jesperjenzaw tossicitajiet newroloġiċi ta' Grad 2 jew oġhla għandhom jiġu mmonitorjati b'telemetrija kardijaka u ossimetrija tal-polz kontinwi. Ipprovi terapija ta' sostenn ta' kura intensiva għal tossicitajiet newroloġiċi 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 oġhla. Ġew żviluppati algoritmi ta' trattament biex jittaffew ir-reazzjonijiet avversi newroloġiċi esperjenzati mill-pazjenti fuq Yescarta. 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-ħajja kif mogħti fil-qosor fit-Tabella 2.

**Tabella 2: Gwida ta' klassifikazzjoni u mmaniġġjar ta' reazzjoni avversa newroloġika**

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 jekk ma jkunux qed jittieħdu diġà kortikosteroidi oħrajn. Kompli l-użu ta' dexamethasone sakemm l-avveniment ikun ta' Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas għax-xejn fuq 3 ijiem.	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 għax-xejn fuq 3 ijiem.
	Ikkunsidra mediċini mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet.	

Valutazzjoni tal-klassifikazzjoni	CRS fl-Istess Waqt	L-Ebda CRS fl-istess waqt
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 għax-xejn fuq 3 ijiem.	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 għax-xejn fuq 3 ijiem.
	Ikkunsidra mediċini mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) għal 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 skont hawn fuq.	Agħti methylprednisolone 1000 mg ġol-vini kuljum għal 3 ijiem; jekk ikun hemm titjib, imbagħad immaniġġja skont hawn fuq.
	Ikkunsidra mediċini mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet.	

### Infezzjonijiet u newtropsenja bid-deni

Ġew osservati b'mod komuni ħafna infezzjonijiet serji b'Yescarta (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni qabel, waqt, u wara infużjoni ta' Yescarta u għandhom jiġu ttrattati kif xieraq. L-antimikrobiċi profilattivi għandhom jingħataw skont il-linji gwida istituzzjonali standard.

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

### Riattivazzjoni tal-HBV

Riattivazzjoni tal-HBV, fejn f'ċerti każijiet tirriżulta f'epatite fulminanti, falliment tal-fwied, u mewt, tista' sseħħ f'pazjenti ttrattati b'mediċini diretti kontra ċ-ċelluli B. Għandu jsir ittestjar għal HBV, HCV, u HIV f'konformità mal-linji gwida kliniċi qabel il-ġbir ta' ċelluli għall-manifattura ta' Yescarta.

### Ċitopeniji fit-tul

Il-pazjenti jistgħu joħorġu ċitopeniji għal diversi ġimgħat wara kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti u infużjoni ta' Yescarta. Ċitopeniji fit-tul ta' Grad 3 jew oġhla wara infużjoni ta' Yescarta seħħew b'mod komuni ħafna u inkludew tromboċitopenija, newtropsenja, u anemija. Issorvelja l-għadd tad-demem wara infużjoni ta' Yescarta.

### Ipogammaglobulinemija

Aplasija taċ-ċellula B li twassal għal ipogammaglobulinemija tista' sseħħ f'pazjenti li jirċievu trattament b'Yescarta. Ipogammaglobulinemija ġiet osservata b'mod komuni ħafna f'pazjenti ttrattati b'Yescarta. Il-livelli tal-immunoglobulina għandhom jiġu mmonitorjati wara trattament b'Yescarta u għandhom jiġu mmaniġġjati bl-użu ta' prekawzjonijiet għall-infezzjoni, profilassi antibijotiċi, u sostituzzjoni tal-immunoglobulina.

### Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Jistgħu jseħħu reazzjonijiet allergiċi bl-infużjoni ta' Yescarta. Reazzjonijiet serji ta' sensitività eċċessiva inkludew anafilassi, jistgħu jseħħu minhabba dimethyl sulfoxide (DMSO) jew gentamicin residwu f'Yescarta.



## Tumuri malinni sekondarji

Pazjenti ttrattati b'Yescarta jistgħu jiżviluppaw tumuri malinni sekondarji. Immonitorja l-pazjenti tul il-ħajja kollha għal tumuri malinni sekondarji. F'każ li jsehh 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, gie 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-infuzjoni ta' Yescarta. Is-sinjali u s-sintomi ta' TLS għandhom jiġu mmonitorjati u l-avvenimenti għandhom jiġu mmaniġġjati skont linji gwida standard.

## Trattament fil-passat b'terapija kontra CD19

Hemm esperjenza limitata b'Yescarta f'pazjenti esposti għal terapija fil-passat diretta lejn CD19. Yescarta mhuwiex rakkomandat jekk il-pazjent ikun irkada b'marda negattiva għal CD19 wara terapija fil-passat kontra CD19.

## Eċċipjenti

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

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

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni b'Yescarta.

## Vaċċini ħajjin

Is-sigurtà ta' immunizzazzjoni b'vaċċini virali ħajjin waqt jew wara trattament b'Yescarta għadha ma gietx studjata. It-tilqim b'vaċċini virali ħajjin mhuwiex rakkomandat għal mill-inqas 6 ġimgħat qabel il-bidu ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti, waqt it-trattament b'Yescarta, u sal-irkupru tas-sistema immuni wara t-trattament b'Yescarta.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

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

Ara l-informazzjoni dwar preskrizzjoni għal kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti għal informazzjoni dwar il-ħtieġa 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'Yescarta.

## Tqala

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

Mhuwiex magħruf jekk Yescarta għandux il-potenzjal li jiġi ttrasferit fil-fetu. Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni, jekk iċ-ċelluli transdotti jaqsmu l-plaċenta, dawn jistgħu jikkawżaw effett tossiku fuq il-

fetu, inkluża limfocitopenija taċ-ċellula B. Għalhekk, Yescarta mhux rakkomandat għal nisa li huma tqal, jew għal nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċezzjoni. Nisa tqal għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskji potenzjali għall-fetu. Tqala wara terapija b'Yescarta għandha tiġi diskussa mat-tabib responsabbli mit-trattament.

Għandha tiġi kkunsidrata l-valutazzjoni tal-livelli tal-immunoglobulina u taċ-ċelluli B fi trabi tat-twelid ta' ommijiet li jiġu ttrattati b'Yescarta.

### Treddiġh

Mhux magħruf jekk Yescarta jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem jew jiġix trasferit lill-wild li jkun qed jitredda'. Nisa li jreddgħu għandhom jiġu avżati dwar ir-riskju potenzjali għall-wild imredda'.

### Fertilità

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

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Yescarta għandu effett qawwi ħafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Minħabba l-potenzjal ta' avvenimenti newroloġiċi, inkluża bidla fl-istat mentali jew aċċessjonijiet, il-pazjenti għandhom iżommu lura milli jsuqu jew ihaddmu magni kbar 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

Id-*data* dwar is-sigurtà deskritta f' din is-sezzjoni tirrifletti esponiment għal Yescarta f'ZUMA-1, studju ta' Fażi 1/2 li fih 108 pazjenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL - *non-Hodgkin lymphoma*) taċ-ċellula B li rkadiet/reżistenti rċevew ċelluli T pożittivi għal CAR abbażi ta' doża rakkomandata li kienet ibbażata fuq il-piż. It-tul medjan ta' segwitu kien ta' 27.4 xhur.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar sinifikanti u li jseħħu bl-aktar mod frekwenti kienu CRS (93%), enċefalopatija (58%), u infezzjonijiet (39%).

Reazzjonijiet avversi serji seħħew f'56% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi serji l-aktar komuni inkludew enċefalopatija (22%), infezzjonijiet ta' patoġenu mhux speċifikat (16%), infezzjonijiet batteriċi (6%), newtropenija bid-deni (6%), infezzjonijiet virali (5%), u deni (5%).

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni ta' Grad 3 jew oġhla inkludew enċefalopatija (31%), infezzjonijiet ta' patoġenu mhux speċifikat (19%), CRS (11%), infezzjoni batterika (9%), afasja (7%), infezzjoni virali (6%), thewdin (6%), pressjoni baxxa (6%), u pressjoni għolja (6%).

### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati minn provi kliniċi u fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq huma pprezentati hawn taħt. Dawn ir-reazzjonijiet huma pprezentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

**Tabella 3: Reazzjonijiet avversi għall-medicina identifikati b'Yescarta**

Sistema tal-Klassifika tal- Organi (SOC - <i>System Organ Class</i> )	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
	Komuni ħafna	Infezzjonijiet ta' patoġenu mhux speċifikat Infezzjonijiet virali Infezzjonijiet batteriċi
	Komuni	Infezzjonijiet fungali
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		
	Komuni ħafna	Lewkopenija Newtrogenija Anemija Tromboċitopenija
	Komuni	Koagulopatija
Disturbi fis-sistema immuni		
	Komuni ħafna	Sindrome ta' Rilaxx ta' Ċitokina Ipoġammaglobulinemija
	Komuni	Sensittività eċċessiva Istjoċitozi Ematofaġika
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
	Komuni ħafna	Deidratazzjoni Nuqqas ta' aptit Ipofofatemija Iponatremija Tnaqqis fil-piż
	Komuni	Ipokalcemija Ipoalbuminemija
Disturbi psikjatriċi		
	Komuni ħafna	Thewdin Ansjetà
	Komuni	Insomnja
Disturbi fis-sistema nervuża		
	Komuni ħafna	Enċefalopatija Ugħiġ ta' ras Rogħda Sturdament Afasja
	Komuni	Atassja Newropatija Aċċessjoni Diskalkulja Mijoklonu
	Mhux komuni	Edima fis-sinla tad-dahar Majelite Kwadripleġja
Disturbi fil-qalb		
	Komuni ħafna	Takikardija Arritmija
	Komuni	Waqfien tal-qalb Falliment tal-qalb
Disturbi vaskulari		
	Komuni ħafna	Pressjoni baxxa Pressjoni għolja
	Komuni	Trombozi Sindrome ta' tnixxija kapillari

Sistema tal-Klassifika tal- Organi (SOC - <i>System Organ Class</i> )	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		
	Komuni ħafna	Sogħla Qtuġh ta' nifs Ipossja Effużjoni fil-plewra
	Komuni	Edema pulmonari
Disturbi gastro-intestinali		
	Komuni ħafna	Dijarea Dardir Rimettar Stitikezza Uġiġh addominali Halq xott
	Komuni	Disfaġja*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		
	Komuni	Raxx
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		
	Komuni ħafna	Disfunzjoni tal-movimenti Uġiġh fl-estremijiet Uġiġh fid-dahar Artralġja Uġiġh fil-muskoli
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		
	Komuni	Insuffiċjenza tal-kliewi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		
	Komuni ħafna	Għeja Deni Edema Sirdat
Investigazzjonijiet		
	Komuni ħafna	Żieda fl-alanine aminotransferase Żieda fl-aspartate aminotransferase
	Komuni	Żieda fil-bilirubina

Ċitopeniji li wasslu għal (i) kondizzjonijiet kliniċi ġodda jew li sejrjn għall-agħar jew (ii) li kienu jeħtieġu terapija jew (iii) aġġustament fit-terapija kurrenti biss huma inklużi fit-Tabella 3.

\* Disfaġja ġiet irrappurtata fl-ambjent ta' tossiċità newroloġika u enċefalopatija

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina*

CRS seħħ fi 93% tal-pazjenti. Hdx fil-mija (11%) tal-pazjenti esperjenzaw CRS ta' Grad 3 jew oġhla (sever, ta' periklu għall-ħajja, u fatali). Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' jumejn (firxa: 1 sa 12-il jum) u t-tul ta' żmien medjan kien ta' 7 ijiem (firxa: jumejn sa 29 jum). Tmienja u disgħin fil-mija (98%) tal-pazjenti rkupraw minn CRS.

Is-sinjali jew is-sintomi l-aktar komuni assoċjati ma' CRS inkludew deni (83%), pressjoni baxxa (44%), takikardija (24%), ipossja (23%), u sirdat (20%). Ir-reazzjonijiet avversi serji li jistgħu jiġu assoċjati ma' CRS inkludew korriment akut tal-kliewi, fibrillazzjoni atrijali, takikardija ventrikulari, waqfien tal-qalb, falliment tal-qalb, sindrome ta' tnixxija kapillari, pressjoni baxxa, ipossja, u HLH/MAS. Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

#### *Reazzjonijiet avversi newroloġiċi*

Ir-reazzjonijiet avversi newroloġiċi seħħew f'67% tal-pazjenti. Tnejn u tletin fil-mija (32%) tal-pazjenti esperjenzaw reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew oġhla (severi jew ta' periklu għall-ħajja). Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 5 ijiem (firxa: 1 sa 17-il jum). It-tul ta' żmien medjan kien ta' 13-il jum (firxa: jum wiehed sa 191 jum). Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti rkupraw minn reazzjonijiet avversi

newroloġiċi, bl-eċċezzjoni ta' 4 pazjenti li kellhom reazzjonijiet avversi newroloġiċi kontinwi fil-hin tal-mewt; l-imwiet kienu minhabba kawzi oħra.

Is-sinjali jew is-sintomi l-aktar komuni assoċjati ma' reazzjonijiet avversi newroloġiċi inkludew enċefalopatija (58%), uġiġh ta' ras (40%), roġħda (31%), sturdament (21%), afasja (18%), u thewġin (17%). Reazzjonijiet avversi serji li jinkludu enċefalopatija (22%), afasja (4%), thewġin (4%), u aċċessjonijiet (1%) ġew irrappurtati f'pazjenti li nġhataw Yescarta.

Reazzjonijiet avversi newroloġiċi oħra ġew irrappurtati b'mod inqas frekwenti fi provi kliniċi u kienu jinkludu disfagġa (5%), majelite (0.2%), u kwadripleġja (0.2%).

Edima fis-sinsla tad-dahar ġiet irrappurtata, fil-kuntest ta' tossiċità newroloġika fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

#### *Newtropsenja bid-deni u infezzjonijiet*

Ġiet osservata newtropsenja bid-deni f'36 % tal-pazjenti wara infużjoni ta' Yescarta. L-infezzjonijiet seħħew f'39% tal-pazjenti f'ZUMA-1. Infezzjonijiet ta' Grad 3 jew oġħla (severi, ta' periklu għall-hajja, jew fatali) seħħew f'26% tal-pazjenti. Infezzjonijiet ta' patoġenu mhux speċifikat, batteriċi u virali ta' Grad 3 jew oġħla seħħew f'19%, 9%, u 6% tal-pazjenti rispettivament. Is-sit l-aktar komuni ta' infezzjoni kien is-sistema respiratorja. Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

#### *Ċitopeniji fit-tul*

Newtropsenja (inkluża newtropsenja bid-deni), anemija, u tromboċitopenija ta' Grad 3 jew oġħla seħħew fi 80%, 45%, u 40% tal-pazjenti, rispettivament. Newtropsenja, tromboċitopenija, u anemija ta' Grad 3 jew oġħla fit-tul (li kienu għadhom preżenti f'Jum 30 jew b'bidu f'Jum 30 jew wara) seħħew f'26%, 24%, u 10% tal-pazjenti, rispettivament. Newtropsenja, tromboċitopenija u anemija ta' Grad 3 jew oġħla preżenti wara Jum 93 seħħew fi 11%, 7%, u 3% tal-pazjenti, rispettivament. Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar l-immaniġġjar.

#### *Ipogammaglobulinemija*

F'ZUMA-1, ipogammaglobulinemija seħħet f'16% tal-pazjenti. B'mod kumulattiv, 33 (31%) minn 108 individwi rċivew terapija b'immunoglobulini ġol-vini waqt l-analiżi ta' 24 xahar. Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar l-immaniġġjar.

#### Immunoġenicità

L-immunoġenicità ta' Yescarta ġiet evalwata bl-użu ta' assaġġ ta' immunoassorbiment enzimatiċu (ELISA - *enzyme-linked immunosorbent assay*) għall-iskoperta ta' antikorpi li jehlu kontra FMC63, l-antikorp oriġinarju tas-CAR anti-CD19. Tliet pazjenti ttestjaw pożittivi għal anti-FMC63 qabel ġew ittrattati b'Yescarta. Ma setax jiġi identifikat impatt ta' dawn l-antikorpi fuq l-effikaċja jew is-sigurtà.

#### Popolazzjoni speċjali

Hemm esperjenza limitata b'Yescarta f'pazjenti b'età ta'  $\geq 75$  sena. Ġeneralment, is-sigurtà u l-effikaċja kienu simili bejn pazjenti ta'  $\geq 65$  sena u pazjenti ta' età  $< 65$  sena ttrattati b'Yescarta. Ir-riżultati kienu konsistenti bejn pazjenti b'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ta' 0 u 1 u skont is-sess.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 mniżżla f'Appendiċi V.

## 4.9 Doża eċċessiva

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

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: **mhux assenjat**

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Yescarta, prodott ta' immunoterapija taċ-ċelluli T awtologi mmanifatturati, jehel maċ-ċelluli tal-kanċer li jesprimu CD19 u ċelluli B normali. Wara li ċ-ċellula T CAR anti-CD19 tehel maċ-ċelluli fil-mira li jesprimu CD19, id-dominji kostimulanti CD28 u CD3-zeta jattivaw kaskati ta' sinjalar *downstream* li jwasslu għal attivazzjoni taċ-ċelluli T, proliferazzjoni, kisba ta' funzjonijiet ta' effettur, u sekrezzjoni taċ-ċitokini u l-kimokini infjammatorji. Din is-sekwenza ta' avvenimenti twassal għal apoptożi u nekrozi taċ-ċelluli fil-mira li jesprimu CD19.

#### Effetti farmakodinamiċi

Fil-faži 2 ta' ZUMA-1, wara infużjoni ta' Yescarta, 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- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , u IL2R $\alpha$  ġew analizzati. Ġiet osservata żieda massima fl-ewwel 14-il jum wara l-infużjoni, u l-livelli ġeneralment reġġu lura għal-linja bażi fi żmien 28 jum.

Minhabba l-effett fuq il-mira, mhux fuq it-tumur ta' Yescarta, huwa mistenni perjodu ta' aplasija taċ-ċellula B wara t-trattament. Fost 73 pazjent b'kampjuni li setgħu jiġu evalwati fil-linja bażi, 40% kellhom ċelluli B li setgħu jiġu osservati; l-aplasija taċ-ċellula B osservata fil-maġġoranza tal-pazjenti fil-linja bażi kienet attribwita għal terapiji preċedenti. Wara t-trattament b'Yescarta, il-proporzjon ta' pazjenti b'ċelluli B li setgħu jiġu osservati naqas: 20% kellhom ċelluli B li setgħu jiġu osservati f'Xahar 3, u 22% kellhom ċelluli B li setgħu jiġu osservati f'Xahar 6. Il-bidu tal-irkupru taċ-ċelluli B kien innotat l-ewwel f'Xahar 9, meta 56% tal-pazjenti kellhom ċelluli B li setgħu jiġu osservati. Din ix-xejra ta' rkupru taċ-ċelluli B kompliet maż-żmien, peress li 64% tal-pazjenti kellhom ċelluli B li setgħu jiġu osservati f'Xahar 18, u 77% tal-pazjenti kellhom ċelluli B li setgħu jiġu osservati f'Xahar 24. Il-pazjenti ma kinux mehteġa li jiġu segwiti wara li kellhom progressjoni; għalhekk, il-maġġoranza tal-pazjenti b'kampjuni li setgħu jiġu evalwati kienu pazjenti li kellhom rispons.

Analizi mwettqa biex jiġu identifikati assoċjazzjonijiet bejn il-livelli ta' ċitokina u l-inkidenza ta' CRS jew avvenimenti newroloġiċi wrew li livelli oġhla (massimu u AUC wara xahar) ta' IL-15, kif ukoll ta' IL-6, kienu assoċjati ma' reazzjonijiet avversi newroloġiċi ta' Grad 3 jew oġhla u ma' CRS ta' Grad 3 jew oġhla.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### *DLBCL, PMBCL u DLBCL li jirriżultaw minn limfoma follikulari (ZUMA-1)*

Total ta' 108 pazjenti ġew ittrattati b'Yescarta fi studju b'fergħa waħda, multiċentriku, *open-label* ta' faži 1/2 f'pazjenti b'NHL taċ-ċellula B aggressiva li rkadiet jew reżistenti. L-effikaċja ġiet ibbażata fuq 101 pazjent f'faži 2, inkluża DLBCL ikkonfermata istoloġikament (N = 77), PMBCL (N = 8), jew DLBCL li tirriżulta minn limfoma follikulari, (N = 16) abbażi tal-klassifikazzjoni tad-WHO tal-2008. DLBCL f'ZUMA-1 inkludiet pazjenti b'DLBCL NOS, sottotipi ta' DLBCL oħra, u limfoma taċ-ċellula B ta' grad għoli (HGBCL - *high-grade B-cell lymphoma*) abbażi tal-klassifikazzjoni tad-WHO tal-2016. Sebgha u erbgħin pazjent setgħu jiġu evalwati għall-istat ta' MYC, BCL-2, u BCL-6. Tletin instabu li kellhom DLBCL b'espressjoni doppja (espressjoni żejda kemm ta' MYC kif ukoll tal-

proteina BCL-2); 5 nstabu li kellhom HGBCL b'arrangement mill-ġdid tal-ġeni MYC, BCL-2 jew BCL-6 (*hit* doppja u tripla); u 2 instabu li kellhom HGBCL li ma ġietx speċifikata b'xi mod ieħor. Sitta u sittin pazjent setgħu jiġu evalwati għal klassifikazzjonijiet ta' ċellula ta' oriġini (tip ta' ċellula B taċ-ċentru ġerminali [GCB - *germinal center B-cell*] jew tip ta' ċellula B attivata [ABC-*activated B-cell*]). Minn dawn, 49 pazjent kellhom tip GCB u 17-il pazjent kellhom tip ABC.

Il-pazjenti eliġibbli kellhom  $\geq 18$ -il sena b'mard rezistenti ddefinit bħala mard progressiv (PD - *progressive disease*) jew mard stabbli (SD - *stable disease*) bħala l-aħjar rispons għall-aħħar għażla ta' terapija, jew progressjoni tal-marda fi 12-il xahar wara trapjant taċ-ċelluli staminali awtologi (ASCT - *autologous stem cell transplant*). Pazjenti li kienu rezistenti għal kimoterapija jew li rkadew wara żewġ għażliet jew aktar ta' terapija sistemika kienu ġeneralment ineliġibbli għal trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetici. Il-pazjenti jridu jkunu rċevew mill-inqas terapija minn qabel b'antikorpi anti-CD20 u kors li jkun fih anthracycline. Pazjenti b'limfoma tas-CNS, b'passat ta' trapjant ta' ċelluli staminali (SCT - *stem cell transplantation*) alloġeniċi jew CAR anti-CD19 jew terapija oħra taċ-ċelluli T ġenetikament modifikati fil-passat ġew esklużi. Pazjenti b'passat ta' disturbi fis-CNS (bħal aċċessjonijiet jew iskemja ċerebrovaskulari), porzjon imbuttat 'il barra mill-qalb ta' inqas minn 50% jew saturazzjoni tal-ossigenu tal-arja ambjentali ta' inqas minn 92%, jew marda awtoimmuni li teħtieġ immunosoppressjoni sistemika kienu ineliġibbli. It-tul medjan ta' segwitu kien ta' 27.1 xahar (għadu għaddej). Sommarju tad-demografika tal-pazjenti huwa pprovdut fit-Tabella 4.

**Tabella 4: Sommarju tad-demografika għal ZUMA-1 ta' fażi 2 (analizi ta' 12-il xahar)**

Kategorija	Lewkaferezzati kollha (ITT) Koorti 1 + 2 (N = 111)	Ittrattati kollha (mITT) Koorti 1 + 2 (N = 101)
<i>Età (snn)</i>		
Medjan (minimu, massimu)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
$\geq 65$	23%	24%
Sess maskili	69%	67%
<i>Razza</i>		
Bajda	85%	86%
Asjatika	4%	3%
Sewda	4%	4%
<i>Stat ta' ECOG</i>		
ECOG 0	41%	42%
ECOG 1	59%	58%
Numru medjan ta' terapiji minn qabel (minimu, massimu)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Pazjenti b'marda rezistenti għal $\geq 2$ għażliet ta' terapija minn qabel	77%	76%
Pazjenti li rkadew fi żmien sena ta' ASCT	20%	21%
Pazjenti b'Indiċi Pronostiku Internazzjonali 3/4	46%	46%
Pazjenti b'marda ta' stadju III/IV	85%	85%

Yescarta ngħata bħala infużjoni waħda f' doża fil-mira ta'  $2 \times 10^6$  ċelluli T CAR anti-CD19 għal kull kg wara kors ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti ta'  $500 \text{ mg/m}^2$  cyclophosphamide ġol-vini u  $30 \text{ mg/m}^2$  fludarabine ġol-vini fil-ħames, ir-raba', u t-tielet jum qabel Yescarta. Kimoterapija tranzitorja bejn il-lewkaferezi u l-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti ma kinitx permessa. Il-pazjenti kollha ddahhlu l-isptar għal osservazzjoni għal minimu ta' 7 ijiem wara l-infużjoni ta' Yescarta.

Mill-111-il pazjent li għaddew minn lewkaferezi, 101 irċevew Yescarta. Disa' pazjenti ma ġewx ittrattati, prinċipalment minħabba mard progressiv jew avvenimenti avversi serji wara r-registrazzjoni u qabel l-ghoti ta' ċelluli. Wieħed mill-111-il pazjent ma rċevix il-prodott minħabba falliment fil-manifattura. Iż-żmien medjan mil-lewkaferezi sal-ghoti tal-prodott kien ta' 17-il jum (firxa: 14 sa 51 jum), u ż-żmien medjan mil-lewkaferezi sal-infużjoni kien ta' 24 jum (firxa: 16 sa 73 jum). Id-doża medjana kienet ta'  $2.0 \times 10^6$  ċelluli T CAR anti-CD19 għal kull kg. ITT ġiet iddefinita bħala l-pazjenti kollha li għaddew minn lewkaferezi; mITT ġiet iddefinita bħala l-pazjenti kollha li rċevew Yescarta.

L-iskop finali primarju kien rata ta' rispons oġġettiv (ORR - *objective response rate*). L-iskopijiet finali sekondarji inkludew tul tar-rispons (DOR - *duration of response*), sopravivenza globali (OS - *overall survival*), u severità tal-avvenimenti avversi. L-ORR kienet speċifikata minn qabel li trid tiġi ttestjata fl-ewwel 92 pazjent ittrattati u kienet oghla b'mod sinifikanti mir-rata speċifikata minn qabel ta' 20% ( $P < 0.0001$ ).

Fl-analizi primarja, ibbażata fuq il-popolazzjoni mITT (segwitu minimu ta' 6 xhur) l-ORR kienet ta' 72% u r-rata ta' rispons totali (CR - *complete response*) kienet ta' 51%, kif iddeterminat minn kumitat ta' analizi indipendenti. Fl-analizi ta' segwitu ta' 12-il xahar (Tabella 5), l-ORR kienet ta' 72% u r-rata ta' CR kienet ta' 51%. Iż-żmien medjan sar-rispons kien ta' xahar (firxa: 0.8 sa 6.3 xhur). Id-DOR kien itwal f'pazjenti li kisbu CR, meta mqabbla ma' pazjenti bl-aħjar rispons ta' rispons parzjali (PR - *partial response*). Mit-52 pazjent li kisbu CR, 7 pazjenti kellhom SD u 9 kellhom PR fil-valutazzjoni inizjali tagħhom tat-tumur u qalbu għal CR anki sa 6.5 xhur wara. Ir-riżultati tal-ORR fi ħdan PMBCL u DLBCL li tirriżulta minn limfoma follikulari t-tnejn kienu 88%. Ir-rati ta' CR kienu 75% u 56%, rispettivament. Mill-111-il pazjent fil-popolazzjoni ITT, l-ORR kienet ta' 66% u s-CR kien ta' 47%. Riżultati ohrajn kienu konsistenti ma' dawk tal-popolazzjoni ta' mITT.

Fl-analizi ta' segwitu ta' 24 xahar, ibbażata fuq il-popolazzjoni mITT (riżultati minn kumitat ta' analizi indipendenti), ir-rata ta' ORR u ta' CR kienu 74% u 54%, rispettivament. Iż-żmien medjan għar-rispons kien ta' 1.0 xhur (firxa: 0.8 sa 12.2 xhur). Id-DOR kien itwal f'pazjenti li kisbu CR imqabbel ma' pazjenti bl-aħjar rispons ta' PR (Tabella 5). Mill-55 pazjent li kisbu CR, 7 pazjenti kellhom SD u 10 kellhom PR fil-valutazzjoni inizjali tat-tumur tagħhom u qalbu għal CR tard sa 12-il xahar wara l-infuzjoni ta' Yescarta. It-tul medjan tar-rispons u s-sopravivenza globali medjana ma ntlahqux (Tabella 5).

Fil-parti ta' fażi 1 ta' ZUMA-1, ġew ittrattati 7 pazjenti. Hames pazjenti rrispondew, li jinkludu 4 CRs. Fl-analizi ta' segwitu ta' 12-il xahar, 3 pazjenti baqgħu f'CR 24 xahar wara l-infuzjoni ta' Yescarta. Fl-analizi ta' segwitu ta' 24 xahar, dawn it-3 pazjenti baqgħu f'CR wara 30 sa 35 xahar wara l-infuzjoni ta' Yescarta.

**Tabella 5. Sommarju tar-riżultati tal-effikaċja għall-fażi 2 ta' ZUMA-1**

Kategorija	Lewkaferezzi kollha (ITT) Koorti 1 + 2 (N = 111)		Ittrattati kollha (mITT) Koorti 1 + 2 (N = 101)	
	Analizi ta' 12-il xahar	Analizi ta' 24 xahar	Analizi ta' 12-il xahar	Analizi ta' 24 xahar
ORR (%) [CI ta' 95%]	66 (56, 75)	68 (58, 76)	72 (62, 81)	74 (65, 82)
CR (%)	47	50	51	54
Tul tar-Rispons <sup>a</sup> , medjan (firxa) f'xhur	14.0 (0.0, 17.3)	NE (0.0, 29.5)	14.0 (0.0, 17.3)	NE (0.0, 29.5)
Tul tar-rispons <sup>a</sup> , CR, medjan (firxa) f'xhur	NE (0.4, 17.3)	NE (0.4, 29.5)	NE (0.4, 17.3)	NE (0.4, 29.5)
Sopravivenza Globali, medjan (xhur) [CI ta' 95%]	17.4 (11.6, NE)	17.4 (11.6, NE)	NE (12.8, NE)	NE (12.8, NE)
OS ta' 6 xhur (%) [CI ta' 95%]	81.1 (72.5, 87.2)	81.1 (72.5, 87.2)	79.2 (69.9, 85.9)	79.2 (69.9, 85.9)
OS ta' 9 xhur (%) [CI ta' 95%]	69.4 (59.9, 77.0)	69.4 (59.9, 77.0)	69.3 (59.3, 77.3)	69.3 (59.3, 77.3)
OS ta' 12-il xahar (%) [CI ta' 95%]	59.3 (49.6, 67.8)	59.5 (49.7, 67.9)	60.4 (50.2, 69.2)	60.4 (50.2, 69.2)
OS ta' 24 xahar (%) [CI ta' 95%]	Mhux applikabbli	47.7 (38.2, 56.7)	Mhux applikabbli	50.5 (40.4, 59.7)

NE= Ma jistax jiġi stmat (*Not estimable*) (ma ntlahaqx)

a It-tul ta' żmien tar-rispons ġie ċensurat fiż-żmien tal-SCT għal individwi li rċevew SCT waqt f'rispons.

Nota: L-analizi ta' 12-il xahar kellha medjan ta' segwitu ta' 15.1 xhur. L-analizi ta' 24 xahar kellha medjan ta' segwitu ta' 27.1 xhur. OS hija relatata maż-żmien mid-data tal-lewkaferezi (ITT) jew l-infuzjoni ta' Yescarta (mITT) sal-mewt minn kwalunkwe kawża.



### SCHOLAR-1

Twettqet analiżi miġbura, fil-livell tal-pazjent u retrospettiva tar-riżultati f' NHL aggressiva reżistenti (N = 636) (Crump et al., 2017) biex ttiprovdi konferma tar-rata ta' rispons ta' kontroll speċifikata minn qabel ta' 20% u l-kuntest storiku għall-interpretazzjoni tar-riżultati ta' ZUMA-1. Din l-analiżi inkludiet pazjenti li ma rrispondewx (SD jew PD) sal-aħħar għażla ta' terapija tagħhom, jew li kienu rkadew fi żmien 12-il xahar wara ASCT. Ġew evalwati r-rispons u s-sopravivenza wara trattament bit-terapija tal-kura standard disponibbli. L-ORR kienet ta' 26% [CI ta' 95% (21, 31)] u r-rata ta' CR kienet ta' 7% [CI ta' 95% (3, 15)], b'OS medjana ta' 6.3 xhur.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-livelli massimi ta' ċelluli T CAR anti-CD19 seħhew fl-ewwel 8 sa 15-il jum wara l-infuzjoni ta' Yescarta. Il-livell massimu medjan ta' ċelluli T CAR anti-CD19 fid-demmm ( $C_{max}$ ) kien ta' 38.3 ċelluli/ $\mu$ L (firxa: 0.8 sa 1513.7 ċelluli/ $\mu$ L), li tnaqqas għal medjan ta' 2.1 ċelluli/ $\mu$ L fi żmien xahar (firxa: 0 sa 167.4 ċelluli/ $\mu$ L) u għal medjan ta' 0.4 ċelluli/ $\mu$ L fi żmien 3 xhur (firxa: 0 sa 28.4 ċelluli/ $\mu$ L) wara l-infuzjoni ta' Yescarta.

L-età (firxa: 23 sa 76 sena) u s-sess ma kellhom l-ebda impatt sinifikanti fuq l-AUC u s- $C_{max}$  ta' Yescarta.

In-numru ta' ċelluli T CAR anti-CD19 fid-demmm kien assoċjat b'mod pożittiv ma' rispons oġġettiv (CR jew PR). Il-livell tas- $C_{max}$  medjan ta' ċelluli T CAR anti-CD19 f'pazjenti li rrispondew (N = 71) kien 216% oġġla meta mqabbel mal-livell korrispondenti f'pazjenti li ma rrispondewx (N = 25) (43.6 ċelluli/ $\mu$ L kontra 20.2 ċelluli/ $\mu$ L). L-AUC<sub>Jum 0-28</sub> medjana f'pazjenti li rrispondew (N = 71) kienet 253% tal-livell korrispondenti f'pazjenti li ma rrispondewx (N = 25) (562.0 jum x ċelluli/ $\mu$ L kontra 222.0 jum x ċelluli/ $\mu$ L).

Yescarta jikkonsisti minn ċelluli T awtologi tal-bniedem. Il-prodotti metabolici anticipati huma prodotti tipiċi ta' degradazzjoni ċellulari li jirriżultaw minn mekkanizmi normali ta' tneħħija ċellulari. Għalhekk, iċ-ċelluli T CAR infużi huma mistennija li jitneħhew maż-żmien. Il-livelli ta' ċelluli T CAR anti-CD19 naqsu u ġew viċin il-livelli fl-isfond sa Xahar 3 wara infuzjoni. Ma sarux studji ta' Yescarta f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied u tal-kliewi.

## 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Yescarta jinkludi ċelluli T tal-bniedem immanifatturati, għalhekk m'hemm l-ebda assaġġ *in vitro*, mudell *ex vivo*, jew mudell *in vivo* rappreżentattiv li jista' jindirizza b'mod preċiż il-karatteristiċi tossikoloġiċi tal-prodott tal-bniedem. Għalhekk, l-istudji tradizzjonali dwar it-tossikoloġija użati għall-iżvilupp tal-medicina ma twettqux.

Ma twettaq l-ebda studju dwar il-karċinoġeniċità jew l-effett tossiku fuq il-ġeni b'Yescarta.

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

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Cryostor CS10  
Sodium chloride  
Albumin uman

## 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

Yescarta jibqa' stabbli għal sena meta jinħażen iffriżat fil-fażi ta' fwar tan-nitroġenu likwidu ( $\leq -150$  °C).

L-istabbiltà ta' Yescarta wara li jinħall minn silġ hija sa 3 sigħat f'temperatura ambjentali (20 °C sa 25 °C). Madankollu, l-infużjoni ta' Yescarta għandha tinbeda fi żmien 30 minuta minn meta jinħall minn silġ u l-hin totali tal-infużjoni ta' Yescarta m'għandux jaqbeż it-30 minuta. Il-prodott m'għandux jerga' jitqiegħed fil-friża wara li jinħall.

## 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Il-boroż ta' Yescarta jridu jinħażnu fil-fażi ta' fwar tan-nitroġenu likwidu ( $\leq -150$  °C) u Yescarta jrid jibqa' iffriżat sakemm il-pazjent ikun lest għat-trattament biex jiġi żgurat li jingħataw ċelluli awtologi hajjin vijabbli lill-pazjent.

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

## 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

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

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

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Irradjazzjoni tista' twassal għal inattivazzjoni tal-prodott.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu għat-trasport u r-rimi tal-prodott mediċinali.

Yescarta għandu jiġi ttrasportat ġewwa l-faċilità f'kontenituri magħluqa, li ma jistgħux jinkisru u li ma jistax inixxi l-kontenut minn ġo fihom.

Yescarta fih ċelluli tad-demem tal-bniedem ġenetikament modifikati. Għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart bijoloġiku għal prodotti mediċinali mhux użati jew għal materjal ta' skart. Il-materjal kollu li jkun ġie f'kuntatt ma' Yescarta (skart solidu u likwidu) għandu jiġi mmaniġġjat u jintrema skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart bijoloġiku.

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

Kite Pharma EU B.V.  
Tufsteen 1  
2132 NT Hoofddorp  
In-Netherlands

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

EU/1/18/1299/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Awwissu 2018

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR 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 EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

**A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Kite Pharma EU B.V.  
Tufsteen 1  
2132 NT Hoofddorp  
In-Netherlands

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Kite Pharma EU B.V.  
Tufsteen 1  
2132 NT Hoofddorp  
In-Netherlands

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

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

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

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla 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.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

**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-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2

tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid 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 jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Elementi ewlenin:

### **Disponibbiltà ta' tocilizumab u kwalifika tas-sit**

Sabiex jiġu mminimizzati r-riskji assoċjati mat-trattament b'Yescarta, l-MAH irid jiżgura li l-isptarijiet u ċ-ċentri assoċjati tagħhom li jaqgħu Yescarta jkunu kkwalifikati b'mod speċjali skont il-programm ta' distribuzzjoni kkontrollata miftiehem.

L-MAH irid jiżgura aċċess immedjat fuq il-post għal mill-inqas doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent bhala medikazzjoni għall-immaniġġjar ta' CRS qabel jiġu ttrattati l-pazjenti. L-isptarijiet għandu jkollhom aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża preċedenti.

Yescarta ser jiġi pprovdut biss lil sparijiet u ċentri assoċjati li huma kkwalifikati u biss jekk il-professjonisti tal-kura tas-saħħa involuti fit-trattament ta' pazjent ikunu temmew il-programm edukattiv.

**Programm edukattiv** – Qabel it-tqegħid fis-suq ta' Yescarta 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 Yescarta jitqiegħed fis-suq, l-HCPs kollha li huma mistennija jippreskrivu, jaqgħu u jamministraw Yescarta għandhom jiġu pprovduti b'dokument ta' gwida biex:

- jiffaċilita l-identifikazzjoni ta' CRS u ta' reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji
- jiffaċilita l-immaniġġjar ta' CRS u ta' reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji
- jiżgura monitoraġġ adegwat ta' CRS u ta' reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji
- jiffaċilita 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 minn silġ
- qabel ma jiġi ttrattat pazjent, jiġi żgurat li jkun hemm disponibbli fuq il-post mill-inqas doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent

Programm Edukattiv għall-Pazjent

Biex jgħarraf u jispjega lill-pazjenti

- ir-riskji ta' CRS u ta' reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji, assoċjati ma' Yescarta
- il-htieġa li s-sintomi jiġu rappurtati immedjatament lit-tabib responsabbli mit-trattament
- il-htieġa li jibqgħu fil-vicinanza tal-post fejn ingħata Yescarta għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-infużjoni ta' Yescarta
- 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:

<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
<p>Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurta wara l-awtorizzazzjoni (PASS): Sabiex jiġi evalwat il-profil ta' sigurtà inkluża s-sigurtà fit-tul f'pazjenti b'tumuri malinni tal-limfoċiti B ittrattati b'acicabtagene ciloleucel f'ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, l-applikant għandu jwettaq u jissottometti studju abbażi ta' reġistru.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aġġorna r-rapporti: Rapporti annwali dwar is-sigurtà u 5 rapporti interim ta' kull sena</li> <li>• Rapport finali tar-riżultati tal-istudju: Dicembru 2038</li> </ul>

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**



## **A. TIKKETTAR**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **KONTENITUR TA' BARRA (KASETT)**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Yescarta 0.4 –  $2 \times 10^8$  ċelluli, dispersjoni għal infużjoni  
axicabtagene ciloleucel (CAR+ ċelluli T vijabbli)

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

Ċelluli T awtologi transdotti b'vettur retrovirali li jikkodifika riċettur ta' antiġene kimeriku (CAR) CD28/CD3-zeta anti-CD19 b'doża fil-mira ta'  $2 \times 10^6$  ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR anti-CD19 għal kull kg.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: Cryostor CS10, albumin uman, sodium chloride. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

##### **Dispersjoni għal infużjoni**

Borża waħda sterili għal infużjoni.

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

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

M'għandekx tesponi għal radjazzjoni.

Għal użu gol-vini biss.

Ħawwad bil-galbu l-kontenut tal-borża waqt li jinħall minn silġ.

TUŻAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.

IEQAF ikkonferma l-ID tal-pazjent qabel l-infużjoni.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Għal użu awtologu biss.

#### **8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen iffriżat f'fażi ta' fwar tan-nitroġenu likwidu  $\leq -150^{\circ}\text{C}$ .  
Terġax tagħmlu fil-friza.

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

Fih ċelluli ġenetikament modifikati.  
Armi skont il-linji gwida lokali dwar l-immuniġġjar ta' skart bijoloġiku.

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

Kite Pharma EU B.V.  
Tufsteen 1  
2132 NT Hoofddorp  
In-Netherlands

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

EU/1/18/1299/001

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

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

**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**

Yescarta 0.4 – 2 x 10<sup>8</sup> ċelluli dispersjoni għal infużjoni  
axicabtagene ciloleucel (CAR+ ċelluli T vijabbli)  
Għal użu għol-vini biss.

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

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

Lot:  
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**

Borża waħda sterili għal infużjoni.  
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

### Yescarta 0.4 – 2 x 10<sup>8</sup> ċelluli dispersjoni għal infużjoni axicabtagene ciloleucel (CAR+ ċelluli T vijabbli)

▼ 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, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

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

#### 1. X'inhu Yescarta u għalxiex jintuża

Yescarta huwa tip ta' mediċina msejha "terapija ta' ċelluli ġenetikament modifikati".

Yescarta huwa magħmul apposta għalik bħala għoti wiehed taċ-ċelluli bojod tad-demem modifikati tiegħek stess. Dan jinghata bi dripp (*infużjoni*) ġol-vini.

Dan jintuża biex jittratta kondizzjonijiet aggressivi f'adulti b'limfoma taċ-ċellula B kbira diffuża (DLBCL - *diffuse large B-cell lymphoma*) u limfoma taċ-ċellula B kbira medjastinali primarja (PMBCL - *primary mediastinal large B-cell lymphoma*) li jaffettwaw it-tessut limfatiku tiegħek (parti mis-sistema immuni) li jaffettwa tip ta' ċelluli bojod tad-demem imsejha limfoċiti B u organi oħrajn f'għismek. Hafna minn dawn iċ-ċelluli bojod tad-demem anormali jakkumulaw fit-tessut tiegħek u dan huwa l-kawża tas-sintomi li jista' jkollok. Dan jintuża biex jittratta dawn il-kondizzjonijiet meta mediċini disponibbli oħrajn ma jkunux għadhom jahdmu għalik.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Yescarta

**M'għandekx tinghata Yescarta** jekk inti allergiku għal xi sustanza attiva ta' din il-mediċina (imniżzla fis-sezzjoni 6). Jekk tahseb li tista' tkun allergiku, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir.

#### Twissijiet u prekawzjonijiet

Yescarta huwa magħmul miċ-ċelluli bojod tad-demem tiegħek stess u għandu jinghata lilek biss.

### **Qabel tinghata Yescarta għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk:**

- għandek problemi bis-sistema nervuza tiegħek (bħal aċċessjonijiet, puplesija jew telf tal-memorja).
- għandek problemi fil-kliewi.
- għandek livelli baxxi ta' ċelluli tad-demmm (għadd tad-demmm).
- irċevejt trapjant ta' ċelluli staminali fl-aħħar 4 xhur.
- għandek xi problemi fil-pulmun, fil-qalb jew pressjoni tad-demmm (baxxa jew għolja).
- għandek sinjali jew sintomi ta' marda tat-trapjant kontra l-ospitant. Dan jiġri meta ċ-ċelluli ttrapjantati jattakkaw lill-gisem tiegħek, u hekk jikkawżaw sintomi bħal raxx, dardir, rimettar, dijarea u ppurgar bid-demmm.
- tinnota li s-sintomi tal-kanċer tiegħek qed jaggravaw. Jekk għandek limfoma dan jista' jinkludi deni, thossok dgħajjef, għaraq billejl, telf ta' piż f'daqqa.
- għandek infezzjoni. L-infezzjoni ser tiġi ttrattata qabel l-infuzjoni ta' Yescarta.
- kellek infezzjoni tal-epatite B, tal-epatite C jew tal-virus tal-immunodeficienza umana (HIV - *human immunodeficiency virus*).

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert(a)), kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata Yescarta.

### **Testijiet u verifiki**

#### **Qabel ma tinghata Yescarta, it-tabib tiegħek ser:**

- Jiċċekkja l-pulmun, il-qalb u l-pressjoni tad-demmm tiegħek.
- Jara jekk hemmx sinjali ta' infezzjoni; kwalunkwe infezzjoni ser tiġi ttrattata qabel tinghata Yescarta.
- Jiċċekkja jekk il-kanċer tiegħek huwiex qed jaggrava.
- Jara jekk hemmx sinjali tal-marda tat-trapjant kontra l-ospitant li tista' sseħħ wara trapjant.
- 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 ta' lizi tat-tumur. Tista' tinghata medicini biex jgħinu jipprevjenu l-kondizzjoni.
- Jiċċekkja għal infezzjoni tal-epatite B, tal-epatite C jew tal-HIV.
- Jiċċekkja jekk hadtx tilqim fis-6 ġimgħat ta' qabel jew jekk tkunx qed tippjana li tiehu waħda fil-ftit xhur li ġejjin.

### **Wara li tkun inghatajt Yescarta**

#### **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament jekk għandek xi waħda minn dawn li ġejjin:**

- Sirdat, għeja estrema, debbulizza, sturdament, ugigh ta' ras, sogħla, qtugħ ta' nifs, jew taħbit tal-qalb mgħagħgel, li jistgħu jkunu sintomi ta' kondizzjoni magħrufa bħala sindrome ta' rilaxx ta' citokina. Iċċekkja t-temperatura tiegħek darbtejn kuljum għal 3-4 ġimgħat wara t-trattament b'Yescarta. Jekk it-temperatura tiegħek tkun għolja, żur lit-tabib tiegħek immedjatament.
- Aċċessjonijiet, roghda, jew diffikultà biex titkellem jew diskors ma jinftehimx, tintilef minn sensik jew ftit li xejn thossok f' sensik, konfużjoni u diżorjentazzjoni, telf tal-bilanċ jew tal-koordinazzjoni.
- Deni, 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 aktar faċilment, li jistgħu jkunu sintomi ta' livelli baxxi ta' ċelluli fid-demmm magħrufa bħala plejtlits.

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.

Tagħtix demm, organi, tessuti jew ċelluli għal trapjant.



Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew m'intix ċert(a)), kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Yescarta. It-tabib jista' jkun jeħtieġ jieħu ħsiebek b'mod speċjali matul it-trattament tiegħek b'Yescarta.

F'ċerti każijiet, jista' ma jkunx possibbli li tgħaddi għat-trattament ippjanat b'Yescarta. Pereżempju:

- Jekk l-infużjoni ta' Yescarta tiġi mdewma għal aktar minn ġimagħtejn wara li tkun irċevejt il-kimoterapija preparatorja, jaf ikollok tircievi aktar kimoterapija preparattiva.

### **Tfal u adolexxenti**

Yescarta m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

### **Mediċini oħra u Yescarta**

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

Qabel ma tingħata Yescarta 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' Yescarta.

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

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

Kellem lit-tabib tiegħek jekk teħtieġ tieħu xi tilqim.

### **Tqala u treddiġh**

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' Yescarta 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-trattament b'Yescarta, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament.
- Int ser isirlek test tat-tqala qabel jibda t-trattament. Yescarta għandu jingħata biss jekk ir-riżultati juru li m'intix tqila.

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

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Ċerti persuni jistgħu jhossuhom għajjiena, storduti jew ikollhom ċerta roġħda wara li jingħataw Yescarta. Jekk dan jiġri lilek, issuqx jew thaddimx magni tqal qabel mill-inqas 8 ġimgħat wara l-infużjoni jew sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek li inti rkuprajt għalkollox.

### **Yescarta fih sodium**

Din il-mediċina fiha 300 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull infużjoni. Dan huwa ekwivalenti għal 15% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittieħed kuljum mad-dieta minn adult.

### 3. Kif jinghata Yescarta

Yescarta dejjem ser jinghatalek minn professjonist tal-kura tas-sahha.

- Peress li Yescarta huwa magħmul miċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek stess, iċ-ċelluli tiegħek ser jingabru minnek biex tiġi ppreparata l-medicina tiegħek. It-tabib tiegħek ser jieħu xi ffit mid-demmm tiegħek billi juza kateter impoġġi ġol-vina tiegħek (procedura msejha lewkaferenzi). Xi ffit 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 jehtieg li jiġi repetut.
- Iċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek jiġu ffrizati u jintbagħtu biex isir Yescarta. Dan normalment jieħu madwar 3 sa 4 ġimghat biex tirċievi t-terapija ta' Yescarta tiegħek iżda ż-żmien jista' jvarja.

#### Medicini li jinghataw qabel it-trattament ta' Yescarta

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

- Paracetamol.
- Antistamina bħal diphenhydramine.

Qabel ma tingħata Yescarta, inti ser tingħata medicini oħrajn bħal kimoterapija preparattiva, li ser tippermetti li iċ-ċelluli bojod tad-demmm modifikati tiegħek f'Yescarta jimmultiplikaw fil-ġisem tiegħek meta l-medicina tingħata lilek.

It-tabib jew l-infermier tiegħek ser jiċċekkjaw bir-reqqa li din il-medicina hija tiegħek.

#### Kif jinghata Yescarta

- Yescarta huwa trattament ta' darba. Dan mhuwiex ser jerga' jinghatalek.
- It-tabib jew l-infermier tiegħek ser jagħtuk infuzjoni waħda ta' Yescarta ġol-vina tiegħek għal madwar 30 minuta.
- Yescarta fih ċelluli tad-demmm tal-bniedem. Għalhekk, it-tabib tiegħek li jimmaniġġja Yescarta ser jieħu prekawzjonijiet xierqa (jilbes ingwanti u nuċċali) sabiex jevita trasmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

Inti għandek tirċievi infuzjoni ta' Yescarta f'faċilità klinika kkwalifikata u ser toħroġ biss meta t-tabib tiegħek jaħseb li jkun tajjeb għalik li tmur id-dar.

It-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet tad-demmm biex jiċċekkja għal effetti sekondarji.

#### Wara li tingħata Yescarta

- Ippjana li tibqa' fil-viċinanzi tal-isptar fejn tkun ġejt ittrattat(a) għal mill-inqas 4 ġimghat wara li tkun ingħatajt Yescarta. It-tabib tiegħek ser jirakkomanda li tmur l-isptar kuljum għal mill-inqas 10 ijiem u ser jikkunsidra jekk ikollokx bżonn tibqa' l-isptar għall-ewwel 10 ijiem wara l-infuzjoni. Dan sabiex it-tabib tiegħek ikun jista' jiċċekkja jekk it-trattament tiegħek ikunx qed jaħdem u jgħinek jekk ikollok xi effett sekondarju.

Jekk taqbez xi appuntamenti, ċempel lit-tabib tiegħek jew lill-faċilità klinika kkwalifikata malajr kemm jista' jkun biex tagħmel appuntament ġdid.

### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Yescarta jista' jikkawża effetti sekondarji għas-sistema immuni tiegħek li jistgħu jkunu serji jew ta' periklu għall-ħajja, u jistgħu jwasslu għal mewt.

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati b'Yescarta.

### **Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)**

- Deni, sirdat, pressjoni mnaqqsa tad-demmm li jistgħu jikkawżaw sintomi bħal sturdament, mejt, fluwidu fil-pulmun, li jistgħu jkunu severi u jistgħu jkunu fatali (is-sintomi kollha ta' kondizzjoni msejha sindrome ta' rilaxx ta' citokina).
- Deni jew sirdat.
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demmm (ċelluli li jgħorru l-ossigħnu) li jista' jikkawża li tħossok għajjen(a) ħafna b'telf ta' enerġija.
- Pressjoni baxxa tad-demmm, sturdament.
- Dardir, stitikezza, dijarea, uġiġħ fl-istonku jew rimettar.
- Uġiġħ ta' ras, ftiit li xejn tħossok f'sensik, diffikultà biex titkellem, aġitazzjoni, roġħda.
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm, li huma importanti biex jiġġieldu l-infezzjonijiet.
- Tnaqqis fil-livell ta' sodium, phosphate, jew potassium li ser jidhru fit-testijiet tad-demmm.
- Bidliet fir-ritmu jew fir-rata tat-taħbit tal-qalb.
- Ansjetà.
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli li jgħinu fit-tagħqid tad-demmm (tromboċitopenija).
- Infezzjonijiet fid-demmm ikkawżati minn batterji, viruses jew tipi oħrajn ta' infezzjoni.
- Qtuġħ ta' nifs, soġħla.
- Livelli baxxi ta' antikorpi msejha immunoglobulini, li jistgħu jwasslu għal infezzjonijiet.
- Pressjoni għolja tad-demmm.
- Nefħa fir-rigħlejn jew id-dirġħajn, fluwidu madwar il-pulmun (effużjoni fil-plewra).
- Uġiġħ fil-muskoli u fil-ġogi, uġiġħ fid-dahar.
- Għeja estrema.
- Deidratazzjoni.
- Tnaqqis fl-aptit, telf ta' piż.
- Konfużjoni.
- Żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied li tiġi osservata fit-testijiet tad-demmm.
- Ħalq xott.
- Livell baxx ta' ossiġħnu fid-demmm.
- Uġiġħ fl-idejn jew fis-saqajn.

### **Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)**

- Diffikultà biex tifhem in-numri, telf tal-memorja, aċċessjonijiet, telf ta' kontroll tal-movimenti tal-ġisem.
- Falliment tal-kliewi li jwassal biex ġismek iżomm fluwidu, li jista' jkun serju jew ta' periklu għall-ħajja.
- Fluwidu fil-pulmun.
- Infezzjoni fil-pulmun.
- Waqfien f'daqqa u mhux mistenni tal-qalb; dan huwa serju u ta' periklu għall-ħajja.
- Falliment tal-qalb.
- Spażmi fil-muskoli.
- Diffikultà biex tibra'.
- Tnixxija ta' fluwidu mill-kanali tad-demmm fit-tessut tal-madwar. Dan jista' jwassal għal zieda fil-piż u diffikultà biex tieħu nifs.
- Livelli mnaqqsa ta' calcium li jiġu osservati fit-testijiet tad-demmm.
- Infezzjonijiet fid-demmm ikkawżati minn fungi.
- Livelli mnaqqsa ta' albumin li jiġu osservati fit-testijiet tad-demmm.
- Raxx fil-ġilda.
- Żieda fil-livelli ta' bilirubina li tirrapporta dwar kif qed jaħdem il-fwied tiegħek, li se tiġi osservata fit-testijiet tad-demmm.
- Sinjali u sintomi ta' emboli tad-demmm.
- Diffikultà biex torqod.
- Sensittività eċċessiva.

### **Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)**

- Infjammazzjoni u nefha tas-sinsla tad-dahar li tista' tikkawża paralizi parzjali jew totali tad-dirghajn u r-riglejn u t-torso.

Ghid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji elenkati hawn fuq. Tipprovax tittratta s-sintomi tiegħek waħdek b'medicini ohrajn.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex 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 Yescarta**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

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

Aħżen fil-friza f'fażi ta' fwar tan-nitroġenu likwidu  $\leq -150$  °C sakemm jiġi maħlul minn silġ għall-użu.

Terġax tagħmlu fil-friza.

Peress li din il-medicina ser tingħata minn professjonisti tal-kura tas-saħħa kkwalifikati, huma ser ikunu responsabbli għar-rimi kif suppost tal-prodott. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent. Din il-medicina fiha ċelluli tad-demem ġenetikament modifikati. Għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart bijoloġiku għal medicina mhux użata jew għal materjal ta' skart.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Yescarta**

Is-sustanza attiva hi axicabtagene ciloleucel. Kull borża għal infuzjoni waħda speċifika għall-pazjent fiha dispersjoni ta' ċelluli T CAR anti-CD19 f'madwar 68 mL għal doża fil-mira ta'  $2 \times 10^6$  ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR anti-CD19 għal kull kg.

Is-sustanzi mhux attivi (eċċipjenti) l-oħra huma: Cryostor CS10, sodium chloride, albumin uman. Ara sezzjoni 2 "Yescarta fih sodium".

### **Kif jidher Yescarta u l-kontenut tal-pakkett**

Yescarta huwa dispersjoni għal infuzjoni minn ċara għal opaka, minn bajda għal hamra, ipprovduta f'borża tal-infuzjoni ppakkjata individwalment f'kasett tal-metall. Borża għal infuzjoni waħda fiha madwar 68 mL ta' dispersjoni ta' ċelluli.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

Kite Pharma EU B.V.

Tufsteen 1

2132 NT Hoofddorp

In-Netherlands

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****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-sahħa biss:***Preparazzjoni ta' Yescarta*

- Ivverifika li l-identità (ID) tal-pazjent taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-kasett ta' Yescarta.
- Il-borża ta' Yescarta ma tridx titneħħa mill-kasett jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent ma taqbilx mal-pazjent intenzjonat.
- Ladarba tiġi kkonfermata l-ID tal-pazjent, neħhi l-borża ta' Yescarta mill-kasett.
- Iċċekkja li l-informazzjoni tal-pazjent fuq it-tikketta tal-kasett taqbel ma' dik ta' fuq it-tikketta tal-borża.
- Spezzjona l-borża tal-prodott għal kwalunkwe ksur tal-integrità tal-kontenitur qabel ma jiġi maħlul minn silġ. Jekk il-borża tkun kompromessa, segwi l-linji gwida lokali (jew ikkuntattja lil Kite immedjatement).
- Poġġi l-borża tal-infużjoni go borża sterili oħra jew skont il-linji gwida lokali.
- Ħoll Yescarta minn 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-infużjoni. Ħallat il-kontenut tal-borża bil-galbu biex jinfirxu l-mases magħquda ta' materjal taċ-ċelluli. Jekk jifdal mases magħquda viżibbli taċ-ċelluli, kompli hallat il-kontenut tal-borża bil-galbu. Mases magħquda żgħar ta' materjal taċ-ċelluli għandhom jinfirxu meta jiġu mhawda bil-galbu bl-idejn. Yescarta m'għandux jinħasel, jgħaddi minn ċentrifugazzjoni, u/jew jiġi sospiż mill-gdid f' midja oħra qabel l-infużjoni. Għandu jinħall minn silġ f' madwar 3 sa 5 minuti.
- Ladarba jinħall minn silġ, Yescarta jkun stabbli f' temperatura ambjentali (20 °C-25 °C) għal sa 3 sigħat.

TUŻAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.

**Għoti**

- Yescarta infużjoni ġol-vini għandu jinbada taħt it-tmexxija u s-supervizjoni ta' HCP b'esperjenza fit-trattament ta' tumuri malinni ematologiċi u mħarreġ fl-għoti u l-immaniġġjar ta' pazjenti ttrattati b'Yescarta.
- Ara li tiżgura li qabel l-infużjoni u matul il-perjodu ta' rkupru jkun hemm disponibbli mill-inqas doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent kif ukoll tagħmir ta' emerġenza. L-isptarijiet għandu jkollhom aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża preċedenti.

- L-identità tal-pazjent għandha titqabbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-borża tal-infuzjoni.
- Yescarta huwa għal użu awtologu biss.
- Yescarta għandu jingħata bhala infużjoni ġol-vini bl-użu ta' tubu ġol-vini mingħajr latex mingħajr filtru li jnaqqas il-lewkoċiti fuq medda ta' 30 minuta bil-gravità jew b'pompa peristaltika.
- Hawwad il-borża bil-galbu matul l-infuzjoni ta' Yescarta biex tevita li ċ-ċelluli jagħqudu. Għandu jiġi infuż il-kontenut kollu tal-boroż tal-infuzjoni.
- Għandha 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 tlaħalhu wara. Yescarta huwa stabbli f'temperatura ambjentali għal perjodu sa 3 sigħat wara li jinħall mis-silġ. Meta jkun ġie infuż il-volum kollu ta' Yescarta, il-borża tal-infuzjoni għandha titlaħlaħ 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 l-akbar ammont possibbli ta' ċelluli fil-pazjent.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss jew qabel tagħti Yescarta

- Yescarta fih ċelluli tad-demem tal-bniedem modifikati ġenetikament. Għar-rimi, għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart bijoloġiku.
- Il-materjal kollu li jkun ġie f'kontatt ma' Yescarta (skart solidu u likwidu) għandu jiġi mmaniġġjat u jintrema bhala skart potenzjalment infettiv skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart bijoloġiku.
- Yescarta għandu jiġi ttrasportat ġewwa l-facilità f'kontenituri magħluqa, li ma jistgħux jinkisru u li ma jistax inixxi l-kontenut minn go fihom.
- Yescarta huwa ppreparat minn demm awtologu tal-pazjent miġbur permezz ta' lewkaferezi. Hemm riskju li l-materjal ta' lewkaferezi tal-pazjent u Yescarta jittrasmettu viruses infettivi lill-HCP li jimmaniġġja l-prodott. Għaldaqstant, l-HCP għandu jieħu prekawzjonijiet xierqa (jilbes ingwanti u nuċċali) meta jimmaniġġja materjal ta' lewkaferezi jew Yescarta sabiex jevita trasmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.