

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett 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 –  $2 \times 10^8$  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'konċentrazzjoni 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'  $2 \times 10^6$  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'  $2 \times 10^8$  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'konċentrazzjoni 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'  $1 \times 10^6$  ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR anti-CD19/kg ta' piż tal-ġisem, b'massimu ta'  $1 \times 10^8$  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 fiha 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-infuzjoni.

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-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' 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-infuzjoni.

##### Pożoloġija

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

##### *Limfoma taċ-ċelluli mantle*

It-trattament jikkonsisti minn doża waħda għall-infuzjoni li fiha dispersjoni għall-infuzjoni ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR f'kontenitur wieħed. Id-doża fil-mira hija ta'  $2 \times 10^6$  ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR 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 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/m<sup>2</sup> u fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> irid jingħata qabel l-infuzjoni ta' Tecartus. Il-jiem rakkomandati huma fil-hames, ir-raba', u t-tielet jum qabel l-infuzjoni ta' Tecartus.

##### *Lewkimja limfoblastika akuta*

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

vijabbli pożittivi għal CAR għal kull kg ta' piż tal-ġisem, b'massimu ta'  $1 \times 10^8$  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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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'  $\geq 65$  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' emerġenza 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, tkexkix 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-katalogu 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 żviluppanti 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**

<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).	Jekk ma jkunx hemm titjib wara 24 siegħa, aġħti tocilizumab 8 mg/kg ġol-vini fuq perjodu ta' siegħa (taqbiżx 800 mg).	N/A
<b>Grad 2</b> Is-sintomi jeħtieġu u jirrispondu għal intervent moderat. Htieġa 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 (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 doži f'perjodu ta' 24 siegħa; total massimu ta' 4 doži 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 doži 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.

<b>Grad ta' CRS (a)</b>	<b>Tocilizumab</b>	<b>Kortikosteroidi</b>
<b>Grad 3</b> Is-sintomi jehtieġu u jirrispondu għal intervent aggressiv. Htieġa ta' ossiġnu ta' aktar minn jew daqs 40% FiO <sub>2</sub> jew pressjoni baxxa li tehtieġ 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.
<b>Grad 4</b> Sintomi ta' periklu għall-ħajja. Htiġijiet 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.

(c) 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 oġhla 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 oġhla. 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-ħajja kif mogħti fil-qosor fit-Tabella 2.

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

<b>Valutazzjoni tal-klassifikazzjoni</b>	<b>CRS fl-istess waqt</b>	<b>L-ebda CRS fl-istess waqt</b>
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.	



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 il-kortikosteroidi bil-mod għax-xejn. Jekk ikun hemm titjib, waqqaf tocilizumab u mmaniġġja bħal Grad 2. Jekk xorta wahda 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 newtrogenija bid-deni

Infezzjonijiet severi, li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja, ġew osservati b'mod komuni ħafna 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,

newtropenija, 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 tippredisponi 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 jittieħdu 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)

Mhuwiex 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 jittieħed kuljum minn adult.

### *Segwitu fit-tul*

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

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

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

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

L-ghoti ta' kortikosteroidi skont il-linji gwida dwar l-immaniġġjar tat-tossicità 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 gietx studjata. Bħala miżura ta' prekawzjoni, it-tilqim b'vaccini virali hajjin mhuwix rakkomandat għal mill-inqas 6 ġimgħat qabel il-bidu ta' kimoterapja 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 kimoterapja li tnaqqas il-limfoċiti għal informazzjoni dwar il-htieġa ta' kontraċezzjoni effettiva f'pazjenti li jkunu qed jirċievu kimoterapja 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).

Mhuwix 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 terapja 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.

#### Treddigh

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-irġiel 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.

Minhabba 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-infużjoni 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 ( $2 \times 10^6$  jew  $0.5 \times 10^6$  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 oghla f'67% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi ta' Grad 3 jew oghla l-aktar komuni inkludew infezzjonijiet (34%) u enċefalopatija (24%). Ir-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi ta' Grad 3 jew oghla l-aktar komuni kienu jinkludu newtropenija (99%), lewkopenija (98%), limfopenija (96%), trombocitopenija (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 ( $0.5 \times 10^6$ ,  $1 \times 10^6$ , jew  $2 \times 10^6$  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-medicina identifikati b'Tecartus**

<b>Klassi tas-Sistemi u tal-Organi (SOC, System Organ Class)</b>	<b>Frekwenza</b>	<b>Reazzjonijiet avversi</b>
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>		
	Komuni ħafna	Infezzjonijiet ta' patoġenu mhux speċifikat Infezzjonijiet batteriċi Infezzjonijiet fungali Infezzjonijiet virali
<b>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</b>		
	Komuni ħafna	Lewkopenija <sup>a</sup> Newtrogenija <sup>a</sup> Limfopenija <sup>a</sup> Tromboċitopenija <sup>a</sup> Anemija <sup>a</sup> Newtrogenija bid-deni
	Komuni	Koagulopatija
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>		
	Komuni ħafna	Sindrome ta' Rilaxx ta' Ċitokina <sup>b</sup> Ipogammaglobulinemija
	Komuni	Sensittività eċċessiva Limfoistjoċitozi emofagoċitika
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>		
	Komuni ħafna	Ipofofatemija <sup>a</sup> Nuqqas ta' aptit Ipomanjeżemija Iperglicemija <sup>a</sup>
	Komuni	Ipoalbuminemija <sup>a</sup> Deidratazzjoni
<b>Disturbi psikjatriċi</b>		
	Komuni ħafna	Thewdin Ansjetà Insomnja
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>		
	Komuni ħafna	Enċefalopatija Roghda Ugigh ta' ras Sindrome ta' newrotossicità assoċjata ma' ċelluli effetturi immuni (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome <sup>b, c</sup> ) Afasja Sturdament Newropatija
	Komuni	Aċċessjoni Atassja Żieda fil-pressjoni intrakranjali
<b>Disturbi fil-qalb</b>		
	Komuni ħafna	Takikardiji Bradikardiji
	Komuni	Arritmiji mhux ventrikulari
<b>Disturbi vaskulari</b>		
	Komuni ħafna	Pressjoni baxxa Pressjoni għolja Emorraġija
	Komuni	Trombozi

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi (SOC, System Organ Class)	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		
	Komuni hafna	Soghla Qtugh ta' nifs Effużjoni fil-plewra Ipossja
	Komuni	Insuffiċjenza respiratorja Edima pulmonari
Disturbi gastrointestinali		
	Komuni hafna	Dardir Dijarea Stitikezza Ugigh addominali Rimettar Ugigh orali
	Komuni	Halq xott Disfaġja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		
	Komuni hafna	Raxx Disturb fil-ġilda
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi		
	Komuni hafna	Ugigh muskoluskelettriku Disfunzjoni fil-movimenti
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		
	Komuni hafna	Insuffiċjenza tal-kliewi
	Komuni	Tnaqqis fil-ħruġ tal-awrina
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		
	Komuni hafna	Edima Gheja Deni Ugigh Tkexkix ta' bard
	Komuni	Reazzjoni relatata mal-infużjoni
Disturbi fl-ġhajnejn		
	Komuni	Indeboliment tal-vista
Investigazzjonijiet		
	Komuni hafna	Żieda fl-alanine aminotransferase <sup>a</sup> Żieda fl-aċidu uriku fid-demm <sup>a</sup> Żieda fl-aspartate aminotransferase <sup>a</sup> Ipokalcimija <sup>a</sup> Iponatrimija <sup>a</sup> Żieda fil-bilirubina diretta <sup>a</sup> Ipokalimija <sup>a</sup>
	Komuni	Żieda fil-bilirubina <sup>a</sup>
<p>Ċitopeniji li wasslu għal (i) kondizzjonijiet kliniċi ġodda jew li sejrjn għall-agħar jew (ii) li kienu jehtieġu terapija jew (iii) aġġustament fit-terapija kurrenti biss huma inkluzi fit-Tabella 3.</p> <p><sup>a</sup> Frekwenza bbażata fuq parametru tal-laboratorju ta' Grad 3 jew ogħla.</p> <p><sup>b</sup> Ara s-sezzjoni Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.</p> <p><sup>c</sup> Il-frekwenza ta' ICANS ġiet stmata minn avvenimenti rrappurtati fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq.</p> <p>Data meta waqfet tingabar id-data f'ZUMA-2: 24 ta' Lulju 2021; Data meta waqfet tingabar 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' ċitokina*

CRS seħħ f'91% tal-pazjenti. Għoxrin fil-mija (20%) tal-pazjenti esperjenzaw CRS ta' Grad 3 jew ogħla (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). Sebġha u disġhin 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%), tkexxix ta' bard (31%), takikardija (27%), takikardija tas-sinus (23%), uġigh 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%), qtugħ 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 ogħla (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-infuzjoni ta' Tecartus.

Ir-reazzjonijiet avversi newroloġiċi l-aktar komuni inkluż ICANS kienu jirrapprezentaw roġħda (32%), stat konfuż (27%), enċefalopatija (27%), afasja (21%), u aġitazzjoni (11%). Reazzjonijiet avversi serji li jinkludu enċefalopatija (15%), afasja (6%), stat konfuż (5%) u 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.

#### *Newtrogenija bid-deni u infezzjonijiet*

Ġiet osservata newtrogenija bid-deni fi 12% tal-pazjenti wara infuzjoni ta' Tecartus. L-infezzjonijiet seħħew f'87% mill-182 pazjent ittrattati b'Tecartus f'ZUMA-2 u ZUMA-3. Infezzjonijiet ta' Grad 3 jew ogħla (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 ogħla seħħew fi 48% tal-pazjenti u kienu jinkludu newtrogenija (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 ogħla 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-gdid fil-Jum 28 u fix-Xahar 3. M'hemm l-ebda evidenza li l-

kinetika tal-espansjoni inizjali, il-funzjoni u l-persistenza ta' 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-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla 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 ta' ċelluli T awtologi modifikati ġenetikament immirata lejn CD19, jehel ma' ċelluli tal-kanċer li jesprimu CD19 u ċelluli B normali. Wara li ċ-ċelluli T CAR anti-CD19 jehlu ma' 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 ta' ċelluli T, proliferazzjoni, kisba ta' funzjonijiet ta' effettur u sekrezzjoni ta' ċitokini u l-kimokini infjammatorji. Din is-sekwenza ta' avvenimenti twassal għall-qerda ta' 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-demem. Il-livelli ta' ċitokini u kimokini bħal IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- $\alpha$ , interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), 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 reġġu lura għal-linja bażi fi żmien 28 jum.

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

Analizi ta' traduzzjoni mwettqa biex jiġu identifikati assoċjazzjonijiet bejn il-livelli ta' ċitokina u l-inċidenza ta' CRS jew avvenimenti newroloġiċi wrew li livelli oghla (massimu u AUC wara xahar) ta' analiti multipli fis-serum, inklużi IL-6, IL-10 u TNF- $\alpha$ , kienu assoċjati ma' reazzjonijiet avversi newroloġiċi ta' Grad 3 jew oghla u ma' CRS ta' Grad 3 jew oghla.

#### 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 wiehed, open-label u b' aktar minn ċentru wiehed. 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 disturbi fis-CNS ma kinux eligibbli. 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 wiehed 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 għadew 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/reżistenti</i>	
Rikaduta wara auto-SCT	42%
Reżistenti għall-aħħar terapija għal MCL	39%
Rikaduta wara l-aħħar terapija għal MCL	19%
Pazjenti b'marda ta' stadju IV	86%
Pazjenti b'involviment 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 ingħata lill-pazjenti bhala infużjoni waħda ġol-vini b'doża fil-mira ta'  $2 \times 10^6$  ċelluli T CAR anti-CD19/kg (doża massima permessa:  $2 \times 10^8$  ċelluli) wara kors ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti ta' 500 mg/m<sup>2</sup> cyclophosphamide ġol-vini u 30 mg/m<sup>2</sup> fludarabine ġol-vini, it-tnejn li huma mogħtija fil-hames, ir-raba', u t-tielet jum qabel it-ttrattament. Terapija tranżitorja bejn il-lewkaferazi 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-lewkaferazi sar-rilaxx tal-prodott kien ta' 13-il jum (firxa: 9 sa 20 jum) u ż-żmien medjan mil-lewkaferazi sal-infużjoni ta' Tecartus kien ta' 27 jum (firxa: 19 sa 74 jum, bl-eċċezzjoni ta' riżultat li jvarja wiehed ta' 134 jum). Id-doża medjana kienet ta'  $2.0 \times 10^6$  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-infuzjoni 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 oġġla b'mod sinifikanti mir-rata ta' kontroll storika speċifikata minn qabel ta' 25% f'livell ta' sinifikanza fuq naħa waħda ta' 0.025 ( $p < 0.0001$ ).

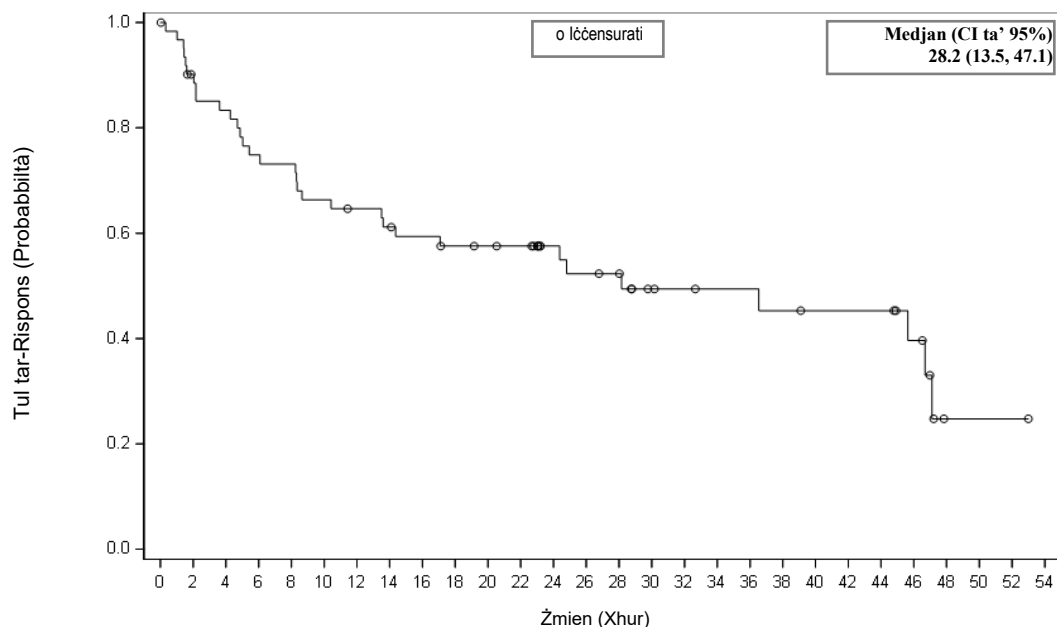
L-analiżi aġġornata ta' segwitu ta' 24 xahar tal-effikaċja twettqu bl-użu ta' sett ta' analiżi b'intenzjoni li jiġi ttrattat modifikat (mITT, modified intent to treat), li kien jikkonsisti minn 68 pazjent ittrattat b'Tecartus. Fl-analiżi ta' segwitu ta' 24 xahar, ir-rati tal-ORR u CR fit-68 pazjent fis-sett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

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

**Tabella 5 Sommarju tar-risultati tal-effikaċja għal ZUMA-2**

Kategorija	Lewkaferezzati kollha <sup>a</sup> (FAS) (N = 74)	
	Analizi Primarja	Segwitu ta' 24 xahar
<b>Rata ta' rispons oġġettiv (ORR, objective response rate), n (%) [CI ta' 95%]</b>	<b>62 (84%) [73.4, 91.3]</b>	<b>62 (84%) [73.4, 91.3]</b>
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]
<b>Tul tar-rispons (DOR, duration of response)<sup>b</sup></b>		
Medjan f'xhur [CI ta' 95%]	NR [10.4, NE]	28.2 (13.5, 47.1)
Firxa <sup>c</sup> f'xhur	0.0+, 35.0+	0.0+, 53.0+
Risponsi li għadhom għaddejjin, CR+PR, CR, n (%) <sup>d</sup>	32 (43%), 30 (41%)	25 (34%), 25 (34%)
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni</b>		
Medjan, xhur [CI ta' 95%]	16.2 [9.9, NE]	24.0 (10.1, 48.2)
<b>Sopravivenza globali</b>		
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)
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 shiħa); FAS, full analysis set (sett ta' analiżi shiħa); 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 oġġettiv 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-analiżi bhala d-denominatur.		

**Figura 1 DOR skont Kaplan Meier fil-FAS**



### Popolazzjoni pedjatrika

L-Agenzija Ewropea għall-Medicini 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 wieħed 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  $\leq 12$ -il xahar; li rkadiet jew reżistenti wara terapija tat-tieni għażla jew oġhla; li rkadiet jew reżistenti wara trapjant ta' ċelluli staminali alloġeniċi (allo-SCT, allogeneic stem cell transplant) (sakemm it-trapjant seħħ  $\geq 100$  jum qabel id-dhul fl-istudju u li ma kienet ittiegħet l-ebda medicina immunosoppressiva  $\leq 4$  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 irregistrati 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 lewkafereži. Żewġ pazjenti li għaddew minn lewkafereži u rċevew kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti ma ġewx ittrattati b'Tecartus; pazjent wieħed kellu batterimija u deni newtopeniku u l-pazjent l-ieħor ma ssodisfax il-kriterji tal-eliġibbiltà wara kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti. L-FAS inkluda l-pazjenti kollha li għaddew minn lewkafereži u s-sett ta' analiżi bl-intenzjoni li jiġi ttrattat modifikat (mITT, modified intent to treat) jinkludi l-pazjenti kollha lewkaferezzati u ttrattati b'Tecartus fil-Fażi 2. Sommarju tal-karatteristiċi tal-pazjenti fil-linja bazi huwa pprovdut fit-Tabella 6.

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

<b>Kategorija</b>	<b>Lewkaferezzati kollha (FAS) (N=71)</b>	<b>Ittrattati kollha (mITT) (N=55)</b>
<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 $\geq 2$ għażliet ta' terapija	76%	78%
L-ewwel rikaduta jekk l-ewwel remissjoni $\leq 12$ -il xahar	28%	29%
<i>Numru ta' Għażliet ta' Terapija minn Qabel</i>		
Medjan (min, mass)	2 (1 sa 8)	2 (1 sa 8)
$\geq 3$	48%	47%
<i>Terapiji minn Qabel</i>		
Allo-SCT	39%	42%
Blinatumomab	46%	45%
Inotuzumab	23%	22%
Kromożoma Philadelphia (Ph <sup>+</sup> )	27%	27%
Allo-SCT, allogenic stem cell transplant (trapjant ta' ċelluli staminali alloġeniċi); Mass, massimu; Min, minimu		

Wara kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti, Tecartus ingħata lill-pazjenti bħala infużjoni waħda ġol-vini b'doża fil-mira ta'  $1 \times 10^6$  ċelluli T CAR anti-CD19/kg (doża massima permessa:  $1 \times 10^8$  ċelluli). Il-kors ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti kien jikkonsisti minn 900 mg/m<sup>2</sup> cyclophosphamide ġol-vini fuq medda ta' 60 minuta fit-tieni jum qabel l-infużjoni ta' Tecartus u 25 mg/m<sup>2</sup> 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 tranżitorja bejn il-lewkaferezi u l-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti biex jiġi kkontrollat il-piż tal-marda.

Iż-żmien medjan mil-lewkaferezi sal-għoti tal-prodott kien ta' 16-il jum (firxa: 11 sa 42 jum) u ż-żmien medjan mil-lewkaferezi sal-infużjoni ta' Tecartus kien ta' 29 jum (firxa: 20 sa 60 jum). Id-doża medjana kienet ta'  $1.0 \times 10^6$  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  $\geq 18$ -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-Fazi 2 ta' ZUMA-3**

	<b>FAS N = 71</b>	<b>mITT<sup>a</sup> N = 55</b>
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%] <sup>b</sup> Firxa medjana f'xhur	14.6 [9.4, NE] <sup>c</sup> (0.03+, 24.08+)	14.6 [9.4, NE] <sup>c</sup> (0.03+, 24.08+)

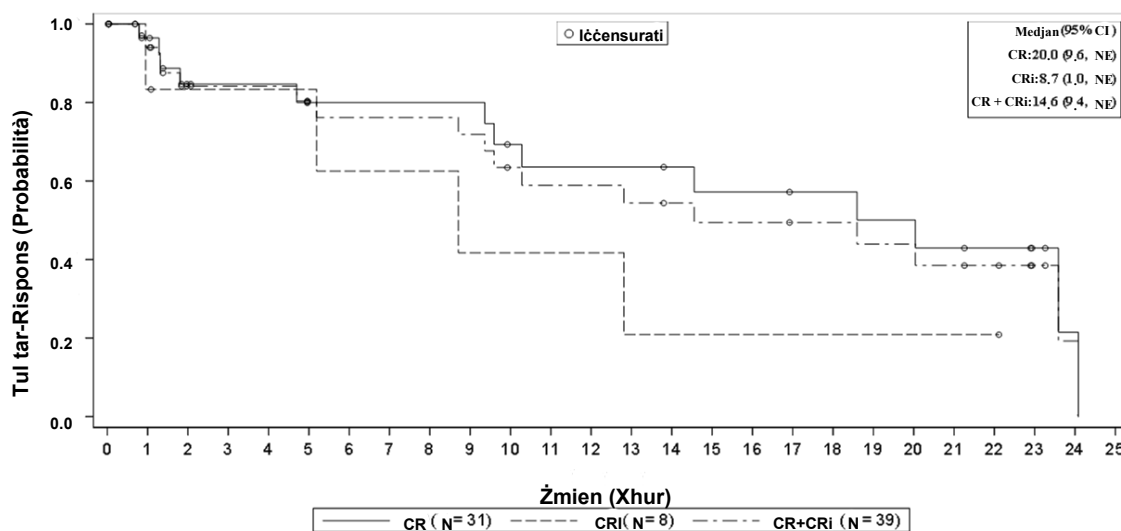
CI, confidence interval (intervall ta' kunfidenza); CR, complete remission (remissjoni shiha); NE, not estimable (ma jistax jiġi smat)

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' inibitor 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<sup>a</sup>**



- 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-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Tecartus f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika b'ALL taċ-ċelluli B u rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati 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-Mediċini 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'  $2 \times 10^6$  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
<b>Livell Massimu (ċelluli/<math>\mu</math>L)</b> Medjan [min; mass], n	97.52 [0.24, 2 589.47], 62	0.39 [0.16, 22.02], 5	0.0020
<b>AUC<sub>0-28</sub> (ċelluli/<math>\mu</math>L·jum)</b> Medjan [min; mass], n	1 386.28 [3.83 sa $2.77 \times 10^4$ ], 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/ $\mu$ L f'pazjenti b'MCL b'età ta'  $\geq 65$  sena (n=39) u 112.45 ċelluli/ $\mu$ 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/ $\mu$ L·jum f'pazjenti b'MCL b'età ta'  $\geq 65$  sena u 1 640.21 ċelluli/ $\mu$ L·jum f'pazjenti b'MCL b'età ta'  $< 65$  sena.

#### Lewkimja limfoblastika akuta

Wara l-infużjoni ta' doża fil-mira ta'  $1 \times 10^6$  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 <sup>a</sup> (N=16)	Valur P
<b>Livell Massimu (ċelluli/<math>\mu</math>L)</b> Medjan [min; mass], n	38.35 [1.31, 1 533.4], 36 <sup>b</sup>	0.49 [0.00, 183.50], 14 <sup>b</sup>	0.0001 <sup>c</sup>
<b>AUC<sub>0-28</sub> (ċelluli/<math>\mu</math>L·jum)</b> Medjan [min; mass], n	424.03 [14.12 sa 19 390.42], 36 <sup>b</sup>	4.12 [0.00, 642.25], 14 <sup>b</sup>	0.0001 <sup>c</sup>

- 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/ $\mu$ L fil-pazjenti b'ALL b'età ta'  $\geq 65$  sena (n=8) u 17.4 ċelluli/ $\mu$ 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/ $\mu$ L·jum fil-pazjenti b'ALL b'età ta'  $\geq 65$  sena u 137.7 ċelluli/ $\mu$ 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-AUC<sub>Jum 0-28</sub> u s-C<sub>max</sub> 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 ( $20^{\circ}\text{C}$  sa  $25^{\circ}\text{C}$ ) 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' ffrizat 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 jerġa' 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 jinhall 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 jinhall mis-silġ f'madwar 3 sa 5 minuti.
- Ladarba jinhall 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 jinhall 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-infuzjoni.

- 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-infuzjoni.
- Infuza l-kontenut kollu tal-borża ta' Tecartus fi żmien 30 minuta bil-gravità jew b'pompa peristaltika.
- Ħawwad il-borża bil-galbu matul l-infuzjoni 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: 07 Diċembru 2023

## **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 SPECĪFIKU 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.
- bhala parti mit-taħriġ għall-kwalifika tas-sit, jiżgura li l-HCPs isiru konxji tal-htieġa li jikkuntattjaw lill-MAH biex jiksbu rakkomandazzjonijiet għall-ġbir u l-ittestjar ta' kampjun tat-tumur wara l-iżvilupp ta' tumur malinn sekondarju.

**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:

- jipprovi 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, inkluż ICANS
- jiffacilita l-immaniġġjar ta' CRS u ta' reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji, inkluż ICANS
- jiżgura monitoraġġ adegwat ta' CRS u ta' reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji, inkluż ICANS
- jiffacilita l-għoti tal-informazzjoni rilevanti kollha lill-pazjenti
- jiżgura li reazzjonijiet avversi jiġu rrapportati b'mod adegwat u xieraq
- 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 rrapportati immedjatament lit-tabib responsabbli mit-trattament
- il-htieġa li jibqgħu fil-vicinanza tal-post fejn ingħata Tecartus għal mill-inqas 4 ġimgħat 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: 31 ta' Marzu 2043 ALL: 31 ta' Diċembru 2042

**E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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' April 2027
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 –  $2 \times 10^8$  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  $2 \times 10^8$  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  $\leq -150$  °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**

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 GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-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 –  $2 \times 10^8$  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 - $2 \times 10^8$ 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, kellek 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 tiehu 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' emerġenza mill-ewwel jekk għandek xi waħda minn dawn li ġejjin:

- Tkexkix 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 ġimgħat 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 ġimgħat ta' wara li jingħata.

Issuqx, thaddimx magni, u tiħux sehem f'attivitajiet fejn ikollok bżonn tkun viġilanti għal mill-inqas 8 ġimgħat 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 jstgħu 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 tircievi 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 infuzjoni waħda ta' Tecartus permezz ta' kateter imqiegħed ġol-vina tiegħek (*infuzjoni 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-infużjoni 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.
- Nefħa 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 (minhabba l-problemi fil-kliewi msemmija hawn fuq).
- Qtuġh ta' nifs (*insufficjenza respiratorja*).
- Diffikultà biex tieħu nifs li ma tħallix titkellem b'sentenzi sħaħ, sogħla minhabba 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 jiffirma 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*).
- Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni: is-sintomi jinkludu sturdament jew hass ħażin, fwawar, raxx, ħakk, deni, qtuġh ta' nifs jew rimettar, uġiġh addominali, u dijarea
- 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 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 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  $\leq -150$  °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'  $2 \times 10^6$  ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR anti-CD19/kg għall-pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli mantle u doża fil-mira ta'  $1 \times 10^6$  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 wahda fiha madwar 68 mL ta' dispersjoni ta' ċelluli.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **France**

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

#### **Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**Hrvatska**

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

**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

**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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'.

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

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna 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.

<----->

**It-tagħrif li jmiss qed jinghata 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 gewwa 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 immedjament lil Kite).

## Kif tholl mis-silġ

- Pogġi 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 vizibbli fil-borża tal-infuzjoni. Hallat il-kontenut tal-borża bil-galbu biex jinfirxu ċ-ċapep ta' materjal ċellulari. Jekk jifdal ċapep ta' ċelluli vizibbli, 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.

TUŽAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.

## *Għoti*

- Il-medicina trid tingħata 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' emerġenza. 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 jingħata bhala 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-ċelluli jagħqudu. 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 mediċinali

Fdal tal-prodott mediċinali 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' hwejjeg 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 XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-  
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal brexucabtagene autoleucel, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

B'konsiderazzjoni tad-*data* disponibbli dwar is-sindrome ta' newrotossicità assoċjata ma' ċelluli effetturi immuni (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) minn provi kliniċi, mill-letteratura, minn rapporti spontanji, il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn brexucabtagene autoleucel u ICANS hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom brexucabtagene autoleucel għandha tiġi emendata skont dan.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal brexucabtagene autoleucel is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom brexucabtagene autoleucel mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għandhom ikunu varjati.