

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

CARVYKTI $3.2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ dispersjoni taċ-ċelluli għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

2.1 Deskrizzjoni ġenerali

CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) huwa prodott awtologu ġenetikament modifikat ibbażat fuq iċ-ċelluli, li fih ċelluli T li kienu transdotti *ex vivo* bl-użu ta' vettur lentivirali inkompetenti fir-replikazzjoni li jenkwadja riċettur ta' antiġen kimeriku (CAR, chimeric antigen receptor) kontra antiġen tal-maturazzjoni taċ-ċelluli B (BCMA, anti-B cell maturation antigen), li jinkludi żewġ antikorpi ta' dominju wieħed marbuta ma' dominju kostimulanti 4-1BB u dominju ta' sinjal CD3-zeta.

2.2 Għamla kwalitattiva u kwantitattiva

Kull borża tal-infużjoni ta' CARVYKTI speċifika għall-pazjent fiha ciltacabtagene autoleucel f'konċentrazzjoni, li tiddependi fuq il-lott, ta' ċelluli T awtologi li huma ġenetikament modifikati biex jesprimu riċettur tal-antiġen kimeriku anti-BCMA (ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR) (ara sezzjoni 4.2). Il-prodott mediċinali huwa ppakjat f'borża tal-infużjoni waħda li fiha dispersjoni taċ-ċelluli għall-infużjoni ta' 3.2×10^6 sa 1×10^8 ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR sospizi f'soluzzjoni krijopreservattiva.

Borża tal-infużjoni fiha 30 mL jew 70 mL ta' dispersjoni għall-infużjoni.

Il-kompożizzjoni ċellulari u n-numru ta' ċelluli finali jiddependu fuq il-piż tal-ġisem tal-pazjent u jvarjaw bejn lottijiet individwali tal-pazjent. Minbarra ċelluli T, ċelluli Qattiel Naturali (NK, Natural Killer) jistgħu jkunu preżenti.

L-informazzjoni kwantitattiva ta' prodott mediċinali, li tinkludi l-konċentrazzjoni totali taċ-ċelluli vijabbli, volum ta' dispersjoni u numru totali ta' ċelluli CAR+ għal kull borża u doża fornuta hija pprezentata fil-Folja ta' Informazzjoni tal-Lott li hija inkluża mal-krijo kasett użat għat-trasport ta' CARVYKTI.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull doża ta' CARVYKTI fiha 0.05 mL ta' dimethyl sulfoxide (DMSO) għal kull mL u kanamycin residwu (ara sezzjoni 4.4).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Dispersjoni għall-infużjoni

Dispersjoni minn bla kulur għal bajda, li tinkludi sfumaturi ta' abjad, isfar, u roża.

4 TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

CARVYKTI huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li rkadiet jew li ma weġbitx għat-trattament, li rċivew tal-inqas terapija waħda minn qabel, li tinkludi aġent immunomodulatorju u inibitur ta' proteasome, li wrew progressjoni tal-marda waqt l-aħħar terapija, u li ma weġbux għat-trattament b'lenalidomide.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

CARVYKTI għandu jinghata f'ċentru kwalifikat tat-trattament.

It-terapija għandha tinbeda taht id-direzzjoni u s-supervizjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa li jkollu esperjenza fit-trattament ta' tumuri malinni ematoloġiċi u mħarreġ fl-għoti u l-immaniġġjar ta' pazjenti ttrattati b'CARVYKTI.

Qabel l-infużjoni, iċ-ċentru kwalifikat tat-trattament għandu jkollu tal-inqas doża waħda ta' tocilizumab disponibbli għall-użu f'każ ta' sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (CRS - cytokine release syndrome), b'aċċess għal doża addizzjonali fi żmien 8 sigħat minn kull doża ta' qabel (ara sezzjoni 4.4). Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, għandu jkun hemm disponibbli qabel l-infużjoni miżuri alternattivi xierqa għat-trattament ta' CRS minflok tocilizumab. Tagħmir ta' emerġenza għandu jkun disponibbli qabel l-infużjoni u waqt il-perjodu ta' rkupru.

Pożoloġija

CARVYKTI huwa maħsub għal użu awtologu (ara sezzjoni 4.4).

It-trattament jikkonsisti f'doża waħda għall-infużjoni li fiha dispersjoni ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR f'borża waħda ta' infużjoni.

Id-doża fil-mira hija ta' 0.75×10^6 ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR/kg ta' piż tal-ġisem (li ma taqbiżx 1×10^8 ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR).

Pazjenti ta' 100 kg u 'l isfel: $0.5 - 1 \times 10^6$ ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR/kg ta' piż tal-ġisem. Pazjenti 'l fuq minn 100 kg: $0.5 - 1 \times 10^8$ ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR (mhux ibbażat fuq il-piż).

Ara l-Folja ta' Informazzjoni tal-Lott (LIS, Lot information sheet) kumplimentari għal informazzjoni addizzjonali dwar id-doża.

Bridging therapy

Ikkunsidra bridging therapy skont l-għażla tat-tabib li qed jippreskrivi qabel l-infużjoni b'CARVYKTI biex tnaqqas l-ammont ta' tumor jew tistabilizza l-marda (ara sezzjoni 4.4).

Qabel it-trattament (kors li jnaqqas il-limfoċiti)

Il-kors li jnaqqas il-limfoċiti għandu jiġi ttardjat jekk pazjent ikollu reazzjonijiet avversi serji minn bridging therapies li ttieħdu qabel (dawn jinkludu infezzjoni attiva klinikament sinifikanti, tossiċità kardijaka, u tossiċità tal-pulmun) (ara sezzjoni 5.1).

Id-disponibbiltà ta' CARVYKTI għandha tkun ikkonfermata qabel jinbeda l-kors li jnaqqas il-limfoċiti.

Kors li jnaqqas il-limfoċiti ta' cyclophosphamide 300 mg/m^2 ġol-vini u fludarabine 30 mg/m^2 ġol-vini għandu jiġi mogħti kuljum għal tlett ijiem. L-infużjoni ta' CARVYKTI għandha tiġi mogħtija minn 5 sa 7 jiem wara l-bidu tal-kors li jnaqqas il-limfoċiti. Jekk ir-riżoluzzjoni tat-tossiċitajiet minhabba l-kors li jnaqqas il-limfoċiti għal Grad 1 jew inqas tieħu iktar minn 14-il ġurnata, u b'hekk tirriżulta fi ttardjar fid-dożaġġ ta' CARVYKTI, il-kors li jnaqqas il-limfoċiti għandu jiġi mogħti mill-ġdid wara tal-inqas 21 jum wara l-ewwel doża tal-ewwel kors li jnaqqas il-limfoċiti.

Għal modifiki fid-doża ta' cyclophosphamide u fludarabine, ara s-Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodott korrispondenti ta' cyclophosphamide u fludarabine.

Medikazzjoni ta' qabel

Il-medikazzjonijiet ta' qabel l-infuzjoni li ġejjin għandhom jingħataw lill-pazjenti kollha minn 30 sa 60 minuta qabel l-infuzjoni b'CARVYKTI:

- Mediċina kontra d-deni (paracetamol 650 sa 1,000 mg orali jew ġol-vini).
- Antiistamina (diphenhydramine 25 sa 50 mg jew l-ekwivalenti orali jew ġol-vini).

L-użu ta' kortikosteroidi sistemici bħala profilassi għandu jiġi evitat minhabba li jista' jinterferixxi mal-attività ta' CARVYKTI.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f'pazjenti b'età ≥ 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-immunodeficienza umana (HIV - human immunodeficiency virus)

Bħalissa m'hemmx esperjenza bil-manifattura ta' CARVYKTI għal pazjenti li jkunu ttestjaw pożittivi għal HIV, HBV attiv, jew HCV attiv. Iċċekjar għal HBV, HCV u HIV u aġenti infettivi oħra għandhom jitwettqu qabel il-ġbir taċ-ċelluli għall-manifattura.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' CARVYKTI fit-tfal b'età inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

CARVYKTI huwa għall-użu ġol-vini biss.

TUŽAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.

Preparazzjoni ta' CARVYKTI għall-infuzjoni

Qabel l-infuzjoni u waqt il-perjodu ta' rkupru, id-disponibbiltà ta' tocilizumab, jew ta' alternattivi xierqa, fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, u ta' tghamir ta' emergenza jrid ikun assigurat.

Qabel l-infuzjoni, irid ikun hemm konferma li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni unika tal-pazjent fuq il-krijo kasett ta' CARVYKTI, il-borża tal-infuzjoni u fuq il-Folja ta' Informazzjoni tal-Lott (ara sezzjoni 4.4).

Il-prodott mediċinali ma jridx ikun inhall sakemm ikun lest biex jintuża. Il-ħin ta' meta CARVYKTI jinħall u l-ħin tal-infuzjoni jridu jkunu koordinati, il-ħin tal-infuzjoni jrid ikun ikkonfermat minn qabel, u l-ħin tal-bidu tal-proċess biex jinħall irid ikun aġġustat sabiex CARVYKTI jkun disponibbli għall-infuzjoni meta l-pazjent ikun lest. Il-prodott mediċinali jrid jingħata mall-ewwel wara li jinħall u l-infuzjoni trid tkun kompluta fi żmien 2.5 sigħat minn meta jkun inhall.

Għal istruzzjonijiet dettaljati fuq il-preparazzjoni, l-amministrazzjoni, miżuri li għandhom jittiehdu f'każ ta' esponiment aċċidentali u r-rimi ta' CARVYKTI, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Kontraindikazzjonijiet tal-kimoterapija li tnaqqas il-limfociti u terapija ta' sostenn għandha tkun ikkunsidrata.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Għandhom japplikaw ir-rekwiziti tat-traċċabilità ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata li huma bbażati fuq iċ-ċelluli. Sabiex tiġi żgurata t-traċċabilità, l-isem tal-prodott mediċinali, in-numru tal-lott u l-isem tal-pazjent trattat għandom jinżammu għal perjodu ta' 30 sena wara d-data ta' meta jiskadi l-prodott mediċinali.

Ġenerali

Użu awtologu

CARVYKTI huwa intenzjonat biss għal użu awtologu u taħt l-ebda ċirkostanza m'għandu jingħata lil pazjenti oħrajn. CARVYKTI ma għandux jiġi infuż jekk l-informazzjoni fuq it-tikketti tal-prodott u fuq l-Iskeda ta' Informazzjoni tal-Lott ma taqbilx mal-identità tal-pazjent.

Stima klinika qabel l-infuzjoni ta' CARVYKTI

L-infuzjoni ta' CARVYKTI għandha tkun ittardjata jekk pazjent ikollu kwalunkwe wiehed mill-kondizzjonijiet li ġejjin:

- infezzjoni attiva klinikament sinifikanti jew disturbu infjammatorji,
- tossicitajiet mhux ematoloġiċi ta' grad ≥ 3 ta' cyclophosphamide u kors li jnaqqas il-limfoċiti ta' fludarabine, minbarra dardir ta' Grad 3, rimettar, dijarea, jew stitikezza. L-infuzjoni ta' CARVYKTI għandha tkun ittardjata sakemm ikun hemm riżoluzzjoni ta' dawn l-avvenimenti għal Grad ≤ 1 ,
- marda attiva tat-trapjant kontra l-ospitant.

F'pazjenti b'marda attiva jew bi storja minn qabel ta' marda sinifikanti tas-sistema nervuża ċentrali (CNS - central nervous system) jew funzjoni renali, epatika, pulmonari, jew kardijaka li mhux adegwata hemm iktar probabbiltà li jkunu iktar vulnerabbli għall-konsegwenzi tar-reazzjonijiet avversi deskritti hawn taħt u jeħtieġu attenzjoni speċjali. M'hemm l-ebda esperjenza dwar l-użu ta' CARVYKTI f'pazjenti b'majeloma b'involvement tas-CNS jew mard ieħor tas-CNS klinikament rilevanti li kien preżenti minn qabel.

Mhux magħrufa l-effikaċja/sigurtà ta' CARVYKTI f'pazjenti esposti minn qabel għal trattamenti oħra anti-BCMA.

Hemm evidenza limitata disponibbli dwar l-effikaċja/sigurtà ta' CARVYKTI f'pazjenti trattati mill-ġdid.

Marda li tipprogrssa b'mod rapidu

Meta tikkunsidra pazjenti għat-trattament b'CARVYKTI, it-tobba għandhom jassessjaw l-impatt tal-marda li tipprogrssa b'mod rapidu fuq l-abilità tal-pazjenti biex jirċievi l-infuzjoni ta' CAR-T. Xi pazjenti jistgħu ma jibbenefikawx mit-trattament b'CARVYKTI minħabba potenzjal ta' riskju miżjud ta' mewt bikri jekk il-marda tipprogrssa b'mod rapidu waqt terapija ta' sostenn.

Monitoraġġ wara l-infuzjoni

Il-pazjenti għandhom ikunu monitorjati kuljum għal 14-il jum wara l-infuzjoni ta' CARVYKTI f'faċilità klinika kwalifikata, imbagħad perjodikament għal ġimagħtejn addizzjonali wara l-infuzjoni ta' CARVYKTI, għal sinjali u sintomi ta' CRS, avvenimenti newroloġiċi u tissicitajiet oħra (ara sezzjoni 4.4).

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jibqgħu fil-vicinanza ta' faċilità klinika kwalifikata għal tal-inqas 4 ġimgħat wara l-infuzjoni.

Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina

Is-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina, li tinkludi reazzjonijiet fatali jew ta' periklu għall-hajja, tista' ssehh wara l-infuzjoni ta' CARVYKTI.

Kwazi l-pazjenti kollha esperjenzaw CRS wara l-infuzjoni ta' CARVYKTI, bil-maġġoranza ta' dawn ikunu Grad 1 jew Grad 2 (ara sezzjoni 4.8). Il-hin medjan mill-infuzjoni ta' CARVYKTI (Jum 1) għall-bidu ta' CRS kien ta' 7 ijiem (medda: 1 sa 23 jum). Bejn wiehed u ieħor 83% tal-pazjenti esperjenzaw bidu ta' CRS f'Jum 3 wara li rievew l-infuzjoni ta' CARVYKTI.

Kważi fil-każijiet kollha, id-dewmien ta' CRS kien fil-medda ta' bejn jum 1 sa 18-il jum (dewmien medjan, 4 ijiem). Disgħa u tmenin fil-mija tal-pazjenti kellhom dewmien ta' CRS ta' ≤ 7 jiem.

Is-sinjali u sintomi kliniċi ta' CRS jistgħu jinkludu, iżda mhux limitati għal, deni (b'tertir jew mingħajru), tkexkix ta' bard, pressjoni baxxa, ipoksja u enzimi tal-fwied għolja. Kumplikazzjonijiet ta' CRS li potenzjalment huma ta' periklu għall-ħajja jistgħu jinkludu disfunzjoni kardijaka, tossiċità newroloġika u limfoistjoċitożi emofagoċitika (HLH - haemophagocytic lymphohistiocytosis). Il-pazjenti li jiżviluppaw HLH jistgħu jkollhom riskju ikbar ta' hrug ta' demm sever. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' dawn l-avvenimenti, li jinkludu d-deni. Fatturi ta' riskju għal CRS severa jinkludu ammont għoli ta' tumur qabel l-infużjoni, infezzjoni attiva u bidu kmieni ta' deni jew deni persistenti wara 24 siegħa ta' trattament sintomatiku.

L-infużjoni ta' CARVYKTI għandha tkun ittardjata jekk il-pazjent ikollu reazzjonijiet avversi serji li mhux solvuti minn terapiji ta' qabel li jnaqqsu l-limfoċiti jew bridging therapies (li jinkludu tossiċità kardijaka u tossiċità pulmonari), progressjoni rapida tal-marda u infezzjoni attiva klinikament sinifikanti (ara sezzjoni 4.2). Trattament xieraq ta' profilassi u terapewtiku għall-infezzjonijiet għandu jiġi provdut, u riżoluzzjoni kompleta ta' kwalunkwe infezzjonijiet attivi għandha tiġi assigurata qabel l-infużjoni ta' CARVYKTI. Infezzjonijiet jistgħu jseħħu wkoll fl-istess hin ma' CRS u jistgħu jżidu r-riskju ta' avveniment fatali.

Id-disponibbiltà ta' mill-inqas doża waħda ta' tocilizumab għall-użu fl-avveniment ta' CRS għandu jiġi assigurat qabel l-infużjoni. Iċ-ċentru kwalifikat tat-trattament għandu jkollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża ta' qabel. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minħabba nuqqas li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, iċ-ċentru kwalifikat tat-trattament għandu jkollu aċċess għal miżuri alternattivi xierqa minflok tocilizumab għat-trattament ta' CRS. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' CRS kuljum għal 14-il jum wara l-infużjoni ta' CARVYKTI f'faċilità klinika kwalifikat, imbagħad perjodikament għal ġimagħtejn addizzjonali wara l-infużjoni ta' CARVYKTI.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk is-sinjali jew sintomi ta' CRS isehħu f'xi hin. Mal-ewwel sinjal ta' CRS, il-pazjent għandu jiġi evalwat immedjatament għal dħul l-isptar u għandu jinbeda trattament b'kura ta' sostenn, tocilizumab, jew tocilizumab u kortikosteroidi kif indikat f'Tabella 1 hawn taħt.

Evalwazzjoni għal HLH għandha tkun ikkunsidrata f'pazjenti b'CRS severa jew li ma kellhiex rispons. Għandu jiġi kkunsidrat tocilizumab kmieni f'pazjenti b'ammont għoli ta' tumur qabel l-infużjoni, bidu kmieni ta' deni, jew deni persistenti wara 24 siegħa. L-użu ta' fatturi ta' tkabbir ta' majeloid, b'mod partikulari l-fattur li jstimula kolonji tal-makrofagi tal-granuloċiti (GM-CSF - granulocyte macrophage-colony stimulating factor), għandu jiġi evitat waqt CRS. Ikkunsidra tnaqqis tal-piż tal-mard fil-linja bażi bi bridging therapy qabel l-infużjoni b'CARVYKTI f'pazjenti b'ammont għoli ta' tumur (ara sezzjoni 4.2).

Immaniġġjar tas-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina li hija assoċjata ma' CARVYKTI

Jekk hemm suspett ta' CRS, immaniġġja skont ir-rakkomandazzjonijiet f'Tabella 1. Kura ta' sostenn għal CRS (li tinkludi iżda mhux limitata għal aġenti kontra d-deni, sostenn bil-fluwidu IV, vasopressuri, ossiġnu supplimentari, eċċ.) għandha tkun mogħtija kif xieraq. Għandu jiġi kkunsidrat ittestjar fil-laboratorju biex isir monitoraġġ għal koagulazzjoni intravaskulari disseminata (DIC, disseminated intravascular coagulation), parametri ematoloġiċi, kif ukoll għall-funzjoni pulmonari, kardijaka, renali u epatika. Għal pazjenti li jiżviluppaw CRS ta' grad għoli u HLH li jibqgħu severi jew ta' periklu għall-ħajja wara għoti minn qabel ta' tocilizumab u kortikosteroidi għandhom jiġu kkunsidrati antikorpi monoklonali oħra li jimmiraw għal ċitokini (perezempju, kontra IL1 u/jew kontra TNF α), jew terapija diretta għal tnaqqis u eliminazzjoni ta' ċelluli CAR-T.

Jekk tossiċità newroloġika fl-istess hin tkun suspettata waqt CRS, aġhti:

- Kortikosteroidi skont l-intervent iktar aggressiv fuq bażi tas-CRS u gradi ta' tossiċità newroloġika f'Tabelli 1 u 2,
- Tocilizumab skont il-grad ta' CRS f'Tabella 1,
- Medikazzjoni kontra l-aċċessjoni skont it-tossiċità newroloġika f'Tabella 2.

Tabella 1: Gradi ta' CRS u gwida dwar l-immaniġġjar

Grad ta' CRS ^a	Tocilizumab ^b	Kortikosteroidi ^f
Grad 1 Temperatura ≥ 38 °C ^c	Tocilizumab 8 mg/kg ġol-vini (IV) fuq perjodu ta' siegħa (li ma taqbiżx 800 mg) tista' tiġi kkunsidrata.	N/A
Grad 2 Is-sintomi jeħtieġu u jirrispondu għal intervent moderat. Temperatura ≥ 38 °C ^c bi: Pressjoni baxxa li ma teħtieġx vasopressuri, u/jew, Ipoksja li teħtieġ l-ossigġnu mill-kannula ^e jew blow-by, jew, Tossiċità tal-organi ta' Grad 2.	<p>Agħti tocilizumab 8 mg/kg IV fuq perjodu ta' siegħa (li ma taqbiżx 800 mg).</p> <p>Irrepeti tocilizumab kull 8 sigħat skont il-bżonn jekk ma jkunx hemm rispons għall-fluwidi ġol-vini sa litru 1 jew għal żieda ta' ossigġnu supplimentali.</p> <p>Jekk ma jkunx hemm titjib fi żmien 24 siegħa jew progressjoni rapida, irrepeti tocilizumab u eskala d-doża ta' dexamethasone (20 mg IV kull 6 sa 12-il siegħa).</p> <p>Wara 2 doži ta' tocilizumab, ikkunsidra aġenti alternattivi kontra ċ-ċitokini.^d</p> <p>Taqbiżx 3 doži ta' tocilizumab f'24 siegħa, jew total ta' 4 doži.</p>	Ikkunsidra methylprednisolone 1 mg/kg ġol-vini (IV) darbtejn kuljum jew dexamethasone (eż., 10 mg IV kull 6 sigħat).
Grad 3 Is-sintomi jeħtieġu u jirrispondu għal intervent aggressiv. Temperatura ≥ 38 °C ^c bi: Pressjoni baxxa li teħtieġ vasopressur wiehed b'vasopressin jew mingħajru u/jew, Ipoksja li teħtieġ l-ossigġnu mill-kannula nażali bi fluss għoli ^e , maskra tal-wiċċ, maskra non-rebreather, jew maskra Venturi, jew, Tossiċità tal-organi ta' Grad 3 jew transaminite ta' Grad 4.	<p>Skont Grad 2</p> <p>Jekk ma jkunx hemm titjib fi żmien 24 siegħa jew progressjoni rapida, irrepeti tocilizumab u eskala d-doża ta' dexamethasone (20 mg IV kull 6 sa 12-il siegħa).</p> <p>Jekk ma jkunx hemm titjib fi żmien 24 siegħa jew progressjoni rapida kontinwa, aqleb għal methylprednisolone 2 mg/kg IV kull 12-il siegħa.</p> <p>Wara 2 doži ta' tocilizumab, ikkunsidra aġenti alternattivi kontra ċ-ċitokini.^d</p> <p>Taqbiżx 3 doži ta' tocilizumab f'24 siegħa, jew total ta' 4 doži.</p>	<p>Agħti methylprednisolone 1 mg/kg ġol-vini (IV) darbtejn kuljum jew dexamethasone (eż., 10 mg IV kull 6 sigħat).</p>
Grad 4 Sintomi ta' theddida għall-hajja.	Skont Grad 2	Agħti dexamethasone 20 mg IV kull 6 sigħat.

<p>Htieġa ta' support bil-ventilatur, emodijalizi venovenuża kontinwa (CVVHD, continuous veno-venous haemodialysis).</p> <p>Temperatura ≥ 38 °C bi:</p> <p>Pressjoni baxxa li tehtieg vasopressuri multipli (vasopressin eskluż), u/jew,</p> <p>Ipoksja li tehtieg pressjoni pożittiva (eż., CPAP, BiPAP, intubazzjoni, u venitlazzjoni mekkanika),</p> <p>jew,</p> <p>Tossicità tal-organi ta' Grad 4 (transaminite eskluża).</p>	<p>Wara 2 doži ta' tocilizumab, ikkunsidra aġenti alternattivi kontra ċ-ċitokini.^d Taqbiżx 3 doži ta' tocilizumab f'24 siegħa, jew total ta' 4 doži.</p> <p>Jekk ma jkunx hemm titjib fi żmien 24 siegħa, ikkunsidra methylprednisolone (1-2 g IV, irrepeti kull 24 siegħa jekk ikun hemm bżonn; naqqas gradwalment kif indikat klinikament) jew immunosuppressanti oħrajn (eż., terapiji oħra kontra ċ-ċelluli T).</p>
--	--

^a Fuq bażi ta' sistema ta' gradazzjoni ASTCT 2019 (Lee et.al, 2019), modifikata biex tinkludi tossicità tal-organi.

^b Irreferi għall-informazzjoni tal-preskrizzjoni ta' tocilizumab għal dettalji. Ikkunsidra miżuri alternattivi (ara Sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

^c Attribwita lil CRS. Id-deni jista' ma' jkunx dejjem preżenti fl-istess hin ma' pressjoni baxxa jew ipoksja għax jista' jkun mohbi minn interventi bħal mediċini kontra d-deni jew terapija kontra ċ-ċitokini (eż., tocilizumab jew steroidi). L-assenza ta' deni m'għandux impatt fuq id-deċiżjoni tal-immaniġġjar ta' CRS. F'dan il-każ, l-immaniġġjar ta' CRS huwa mmexxi mil-pressjoni baxxa u/jew ipoksja u mis-sintomu l-iktar sever mhux attribwibbli għal kwalunkwe kawża oħra.

^d Antikorpi monoklonali li jimmiraw għaċ-ċitokini (pereżempju, kontra IL1 bħal anakinra) jistgħu jiġu kkunsidrati fuq bażi ta' Prattika istituzzjonali għal CRS li ma tagħtix rispons.

^e Kannula nażali bi fluss baxx hija ≤ 6 L/min; kannula nażali bi fluss għoli hija >6 L/min.

^f Komplu l-użu tal-kortikosteroidi sakemm l-avveniment ikun ta' Grad 1 jew inqas; naqqas gradwalment l-isteroidi jekk l-esponiment totali għall-kortikosteroidi ikun iktar minn 3 ijiem.

Tossicitajiet newroloġiċi

Tossicitajiet newroloġiċi jiġru frekwentament wara trattament b'CARVYKTI u jistgħu jkunu fatali jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.8). Tossicitajiet newroloġiċi kienu jinkludu ICANS, tossicità tal-moviment u newrokognittiva (MNT, movement and neurocognitive toxicity) b'sinjali u sintomi ta' parkinsoniżmu, sindrome Guillain-Barré, newropatiji periferali u paralizi tan-nerv kranjali. Il-pazjenti għandhom jiġu ggwidati dwar is-sinjali u sintomi ta' dawn it-tossicitajiet newroloġiċi, u dwar in-natura ttardjata tal-bidu ta' xi wħud minn dawn it-tossicitajiet. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jiksibu attenzjoni medika immedjata għal assessjar u mmaniġġjar addizzjonali jekk is-sinjali jew sintomi ta' kwalunkwe minn dawn it-tossicitajiet newroloġiċi jseħħu fi kwalunkwe hin.

Sindrome ta' Newrotossicità Assoċjata ma' Ċelluli Effettur Immuni (ICANS, Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)

Il-pazjenti li qed jirċievu CARVYKTI jistgħu jesperjenzaw ICANS fatali jew ta' periklu għall-ħajja wara trattament b'CARVYKTI, li jinkludi qabel il-bidu ta' CRS, fl-istess hin ma' CRS, wara riżoluzzjoni ta' CRS jew fl-assenza ta' CRS. Is-sintomi kienu jinkludu afasja, taħdit bil-mod, disgrafija, enċefalopatija, livell imnaqqas ta' koxjenza u stat konfużjonali.

F'pazjenti b'ammont ta' tumur għoli għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis tal-piż tal-marda fil-linja bażi bi bridging therapy qabel l-infużjoni b'CARVYKTI, li tista' ttaffi r-riskju ta' żvilupp ta' tossicità newroloġika (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali jew sintomi ta' ICANS għal erba' ġimgħat wara l-infużjoni. Mal-ewwel sinjal ta' ICANS, il-pazjent għandu jiġi evalwat immedjatament għal dħul l-isptar u għandu jinbeda trattament b'kura ta' sostenn kif indikat f'Tabella 2 hawn taħt. Skoperta kmieni u trattament aggressiv ta' CRS u ICANS jistgħu jkunu

importanti biex jipprevjenu tossiċità newroloġika milli ssehh jew l-aggravar taghha. Ibqa' mmonitorja l-pazjenti għal sinjali u sintomi ta' tossiċitajiet newroloġiċi wara l-irkupru minn CRS u/jew ICANS.

Immaniġġjar ta' tossiċità newroloġika assoċjata ma' CARVYKTI

Mal-ewwel sinjal ta' tossiċità newroloġika li tinkludi ICANS, għandha tiġi kkunsidrata evalwazzjoni newroloġika. Eskludi kawżi oħra tas-sintomi newroloġiċi. Ipprova kura intensiva u terapija ta' sostenn għal tossiċitajiet newroloġiċi severi jew ta' periklu għall-ħajja.

Jekk CRS fl-istess hin hija suspettata waqt l-avveniment ta' tossiċità newroloġika, aġti:

- Kortikosteroidi skont l-iktar intervent aggressiv fuq bażi tal-grad ta' CRS u tossiċità newroloġika f'Tabelli 1 u 2,
- Tocilizumab skont il-grad ta' CRS f'Tabella 1,
- Medikazzjoni kontra l-aċċessjoni skont it-tossiċità newroloġika f'Tabella 2.

Tabella 2: Linja gwida għall-imaniġġjar ta' ICANS

Grad ta' ICANS ^a	Kortikosteroidi
<p>Grad 1</p> <p>Punteġġ ICE 7-9^b</p> <p>jew livell imnaqqas ta' koxjenza: iqum b'mod spontanju.</p>	<p>Ikkunsidra dexamethasone^c 10 mg ġol-vini kull 6 sa 12-il siegħa għal jumejn sa 3 ijiem.</p> <p>Ikkunsidra mediċini mhux sedattivi, kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet.</p>
<p>Grad 2</p> <p>Punteġġ ICE 3-6^b</p> <p>jew livell imnaqqas ta' koxjenza: iqum għall-vuċi</p>	<p>Agħti dexamethasone^c 10 mg ġol-vini kull 6 sigħat għal 2-3 ijiem, jew iktar għal sintomi persistenti.</p> <p>Ikkunsidra li tnaqqas l-isterojd gradwalment jekk l-esponiment totali għall-kortikosteroidi ikun iktar minn 3 ijiem.</p> <p>Ikkunsidra mediċini mhux sedattivi, kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet.</p>
<p>Grad 3</p> <p>Punteġġ ICE 0-2^b (Jekk il-punteġġ ICE ikun 0, iżda l-pazjent jista' jitqajjem (eż., imqajjem b'afasja globali) u jista' jsir l-assessjar)</p> <p>jew livell imnaqqas ta' koxjenza: iqum biss bi stimulu tattili,</p> <p>jew aċċessjonijiet, b'wahda mit-tnejn li ġejjin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwalunkwe aċċessjoni klinika, fokali jew ġeneralizzata, li tirriżolva malajr, jew • aċċessjonijiet mhux konvulsivi fuq l-EEG li jirriżolvu b'intervent, <p>jew zieda fil-pressjoni kranjali (ICP, intracranial pressure): edima fokali/lokali meta ssir newroimmagini^d.</p>	<p>Agħti dexamethasone^c 10 mg-20 mg ġol-vini kull 6 sigħat.</p> <p>Jekk ma jkunx hemm titjib wara 48 siegħa jew ikun hemm aggravar tat-tossicità newroloġika, eskala d-doża ta' dexamethasone^c għal tal-inqas 20 mg ġol-vini kull 6 sigħat; naqqas gradwalment fi żmien 7 ijiem,</p> <p>JEW eskala għal doża għolja ta' methylprednisolone (1 g/jum, irrepeti kull 24 siegħa jekk ikun hemm bżonn; naqqas gradwalment kif indikat klinikament).</p> <p>Ikkunsidra mediċini mhux sedattivi, kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet.</p>

<p>Grad 4</p> <p>Punteġġ ICE 0^b (Il-pazjent ma jistax jitqajjem u ma jistax jagħmel assessjar ICE)</p> <p>jew livell imnaqqas ta' koxjenza b'waħda mit-tnejn li ġejjin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • il-pazjent ma jistax jiqajjem jew jehtieg stimuli tattili vigorużi jew repetittivi biex iqum, jew • stordament jew koma, <p>jew aċċessjonijiet, b'waħda mit-tnejn li ġejjin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aċċessjoni mtawwla ta' periklu għall-ħajja (>5 min), jew • aċċessjonijiet kliniċi ripetittivi jew elettriki mingħajr ritorn għal-linja bażi bejniethom, <p>jew sejbiet motorji^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dgħufija motorja fokali fil-fond bħal emiparesis jew paraparesis, <p>jew ICP mgholli/edima ċerebrali, b'sinjali/sintomi bħal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edima ċerebrali diffuża fin-newroimmaġini, jew • postura deċerebrata jew dekontikata, jew • paralizi tan-nerv kranjali VI, jew • papilledima, jew • Cushing's triad 	<p>Agħti dexamethasone^e 10 mg-20 mg ġol-vini kull 6 sigħat.</p> <p>Jekk ma jkunx hemm titjib wara 24 siegħa jew aggravar tat-tossicità newroloġika, eskala għal doża għolja ta' methylprednisolone (1-2 g/jum, irrepeti kull 24 siegħa jekk ikun hemm bżonn; naqqas gradwalment kif indikat klinikament).</p> <p>Ikkunsidra mediċini mhux sedattivi, kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet.</p> <p>Jekk ikun hemm suspett ta' ICP/edima ċerebrali mghollija, ikkunsidra iperventilazzjoni u terapija iperożmolari. Agħti doża għolja ta' methylprednisolone (1-2 g/jum, irrepeti kull 24 siegħa jekk ikun hemm bżonn; naqqas gradwalment kif indikat klinikament), u kkunsidra konsultazzjoni newroloġika u/jew newrokirurgika.</p>
---	--

EEG=Elettroencefalogramma (Electroencephalogram); ICE= Enċefalopatija Assoċjata ma' Ċelluli Effettur Immuni (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy)

Nota: Il-grad ta' ICANS u l-immaniġġjar huma determinati mill-avveniment l-iktar sever (punteġġ ICE, livell ta' koxjenza, aċċessjoni, sejbiet motorji, ICP mgholli/edima ċerebrali), mhux attribwibbli għal kwalunkwe kawża oħra.

^a Kriterji ASTCT 2019 għal gradazzjoni tat-Tossicità Newroloġika (Lee et.al, 2019).

^b Jekk il-pazjent ikun jista' jitqajjem u jista' jagħmel Assessjar ta' Enċefalopatija Assoċjata ma' Ċelluli Effettur Immuni (ICE), assessja bħal f' Tabella 3 hawn taħt.

^c Ir-referenzi kollha għal għoti ta' dexamethasone huma dexamethasone jew ekwivalenti.

^d Emorragija intrakranjali b'edima assoċjata jew mingħajrha mhix ikkunsidrata bħala fattur ta' newrotossicità u hija eskluża mill-gradazzjoni ICANS. Tista' tiġi ggradata skont CTCAE v5.0.

^e Tregħid u mijoklonus assoċjati ma' terapija taċ-ċelluli ta' effettur immuni jistgħu jiġu ggradati skont CTCAE v5.0, iżda ma jinfluwenzawx il-gradazzjoni ICANS.

Tabella 3: Assessjar ta' Enċefalopatija Assoċjata ma' Ċelluli Effettur Immuni (ICE - Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy)

Għodda^a ta' Enċefalopatija Assoċjata ma' Ċelluli Effettur Immuni (ICE - Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy)	
	Punti
Orjentament: Orjentament għal sena, xahar, belt, sptar	4
Isemmi: Isemmi 3 oġġetti (eż., jipponta lejn arloġġ, pinna, buttuna)	3
Isegwi kmand: (eż., 'Urini 2 swaba' jew 'Aghlaq għajnejk u oħroġ ilsienek')	1
Kitba: Abiltà li jikteb sentenza standard	1

^a Marki bl-ghodda ICE:

- 10 marki: L-ebda indeboliment
- 7-9 marki: ICANS ta' Grad 1
- 3-6 marki: ICANS ta' Grad 2
- 0-2 marki: ICANS ta' Grad 3
- 0 marki: il-pazjent ma jistax jitqajjem u mhux possibbli li jsir assessjar ICE: ICANS ta' Grad 4

Tossicità tal-moviment u newrokonjittiva b'sinjali u sintomi ta' parkinsoniżmu

Tossicità newroloġika tal-moviment u tossicità newrokonjittiva b'sinjali u sintomi ta' parkinsoniżmu g'iet irrappurtata fi provi ta' CARVYKTI. Kienet osservata ġabra ta' sintomi b'bidu varjabbli fuq medda ta' iktar minn dominju wiehed ta' sintomi, li tinkludi l-moviment (eż., mikrografija, tregħid, bradikinesija, riġidità, postura mmejla, mixja mkaxkra), konjittiva (eż., telf ta' memorja, disturb fl-attenzjoni, konfużjoni), u bidla fil-personalità (eż., espressjoni mnaqqsa tal-wiċċ, flat affect, uċuh b'maskra, apatija), ta' spiss b'bidu sottili (eż., mikrografija, flat affect), li f'xi pazjenti pprogressa għal inabilità li wiehed jaħdem jew jiehu hsieb tiegħu nnifsu. Il-biċċa l-kbira ta' dawn il-pazjenti pprezentaw kombinazzjoni ta' żewġ fatturi jew iktar bħal piż għoli tat-tumur fil-linja bażi (ċelluli plazma tal-mudullun $\geq 80\%$ jew M-spike tas-serum ≥ 5 g/dL jew katina ħafifa ħielsa tas-serum $\geq 5,000$ mg/L), CRS li qabel kien ta' Grad 2 jew oġhla, ICANS minn qabel, u espansjoni u persistenza għolja taċ-ċelluli CAR-T. It-trattament b'levodopa/carbidopa (n=4), ma kienx effettiv biex itejjeb is-sintomatoloġija f'dawn il-pazjenti.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' parkinsoniżmu li l-bidu tagħhom jista' jiġi mdewwem u jiġu mmaniġġjati b'miżuri ta' kura ta' support.

Sindrome Guillain-Barré

Is-sindrome Guillain-Barré (GBS, Guillain-Barré syndrome) g'iet irrappurtata wara trattament b'CARVYKTI. Is-sintomi rrappurtati jinkludu dawk konsistenti mal-varjant Miller-Fisher ta' GBS, dgħufija motorja, disturbi fit-taħdit, u polyradiculoneuritis (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal GBS. Il-pazjenti li jipprezentaw b'newropatija periferali għandhom jiġu evalwati għal GBS. Trattament b'immunoglobulina ġol-vini (IVIG, intravenous immunoglobulin) u eskalazzjoni għal plazmafereżi għandha tiġi kkunsidrata, skont is-severità tat-tossicità.

Newropatija periferali

Okkorrenza ta' newropatija periferali, li tinkludi dik sensorja, motorja, jew sensorimotorja, g'iet irrappurtata fi provi ta' CARVYKTI.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' newropatiji periferali. L-immaniġġjar b'kortikosteroidi sistemici ta' kors qasir għandu jiġi kkunsidrat, skont is-severità u l-progressjoni tas-sinjali u s-sintomi.

Paraliżi tan-nerv kranjali

Okkorrenza ta' paraliżi tas-seba', tielet, ħames u sitt nerv kranjali, li xi wħud minnhom kienu bilaterali, aggravar tal-paraliżi tan-nerv kranjali wara t-titjib, u l-okkorrenza ta' newropatija periferali f'pazjenti b'paraliżi tan-nerv kranjali ġew irrappurtati fi provi b'CARVYKTI.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' paraliżi tan-nerv kranjali. L-immaniġġjar b'kortikosteroidi sistemici ta' kors qasir għandu jiġi kkunsidrat, skont is-severità u l-progressjoni tas-sinjali u s-sintomi.

Ċitopeniji li jdumu u li huma rikorrenti

Il-pazjenti jistgħu jesibixxu ċitopeniji għal diversi ġimġhat wara kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti u l-infużjoni ta' CARVYKTI u għandhom ikunu immaniġġjati skont linji gwida lokali. Fil-provi ta' CARVYKTI kważi kull pazjent kellu reazzjoni avversa ċitopenika waħda jew iktar ta' Grad 3 jew 4. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom ħin medjan mill-infużjoni għall-ewwel bidu ta' ċitopenija ta'

Grad 3 jew 4 ta' inqas minn ġimagħtejn bil-maġġoranza tal-pazjenti jirkupraw għal Grad 2 jew inqas sa Jum 30 (ara sezzjoni 4.8).

L-ghadd tad-demmm għandu jkun immonitorjat qabel u wara l-infużjoni ta' CARVYKTI. Għal tromboċitopenija, kura ta' sostenn bi trasfużjonijiet għandha tkun ikkunsidrata. Newtrogenija li ddum kienet assoċjata ma' riskju ikbar ta' infezzjoni. Fatturi ta' tkabbir ta' majelojd, b'mod partikulari GM-CSF, għandhom il-potenzjal li jagħmlu s-sintomi ta' CRS aghar u mhumiex rakkomandati matul l-ewwel 3 ġimgħat wara CARVYKTI jew sakemm is-CRS tkun rizzoluta.

Infezzjonijiet serji u newtrogenija bid-deni

Infezzjonijiet serji, li jinkludu infezzjonijiet ta' periklu għall-ħajja jew fatali, sehħu f'pazjenti wara l-infużjoni ta' CARVYKTI (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni qabel u waqt it-trattament b'CARVYKTI u trattati b'mod xieraq. Għandhom jiġu mogħtija mediċini kontra l-mikrobi bhala profilassi skont linji gwida lokali. L-infezzjonijiet huma magħrufa li jikkumplikaw ir-rotta u l-immaniġġjar ta' CRS fl-istess hin. Il-pazjenti b'infezzjoni attiva klinikament sinifikanti m'għandhomx jibdeu trattament b'CARVYKTI sakemm l-infezzjoni tkun ikkontrollata.

F'każ ta' newtrogenija bid-deni, l-infezzjoni għandha tkun evalwata u mmaniġġjata b'mod xieraq b'antibijotiċi ta' spektrum wiesa', fluwidi u kura ta' sostenn oħra, kif indikat medikalment.

Il-pazjenti ttrattati b'CARVYKTI jistgħu jkunu f'riskju ikbar ta' infezzjonijiet severi/fatali tal-COVID-19. Il-pazjenti għandhom jiġu ggwidati dwar l-importanza tal-miżuri ta' prevenzjoni.

Riattivazzjoni virali

Riattivazzjoni ta' HBV, li f'ċertu każi twassal għal epatite severa u f'daqqa, falliment epatiku u mewt, tista' tiġri f'pazjenti bi prodotti mediċinali diretti kontra ċelluli B.

Bħalissa m'hemmx esperjenza bil-manifattura ta' CARVYKTI għal pazjenti li jkunu ttestjaw pożittivi għal HIV, HBV attiv, jew HCV attiv. Iċċekjar għal HBV, HCV u HIV u aġenti infettivi oħra għandhom jitwettqu qabel il-ġbir taċ-ċelluli għall-manifattura (ara sezzjoni 4.2).

Ipogammaglobulinemija

Ipogammaglobulinemija tista' tiġri f'pazjenti li jirċievu CARVYKTI.

Il-livelli ta' immunoglobulina għandhom jiġu mmonitorjati wara t-trattament b'CARVYKTI; IVIG għandu jingħata għal IgG <400 mg/dL. Immaniġġja skont linji gwida standard, li jinkludu profilassi b'antibijotiċi jew antivirali u mmonitorjar għal infezzjoni.

Tumuri malinni sekondarji

Il-pazjenti trattati b'CARVYKTI jistgħu jiżviluppaw tumuri malinni sekondarji. Fi studju li għadu għaddej ġie rrapportat każ ta' limfoma taċ-ċelluli T pożittiva għall-CAR. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati tul ħajjithom kollha għal tumuri malinni sekondarji. F'każ li jsehħ tumor malinn sekondarju, il-kumpanija għandha tkun ikkuntattjata biex jinkisbu istruzzjonijiet biex jingabru u jiġu ttestjati kampjuni tal-pazjent.

Interferenza ma' ttestjar virologiku

Minħabba firxiet limitati u qosra ta' informazzjoni ġenetika identika bejn il-vettur lentivirali użat biex jinholoq CARVYKTI u l-HIV, xi testijiet tal-aċtu nuklejiku (NATs - nucleic acid tests) tal-HIV jistgħu jagħtu rizzultat pożittiv falz.

Donazzjoni ta' demmm, organi, tessuti u ċelluli

Pazjenti trattati b'CARVYKTI m'għandhomx jagħtu demmm, organi, tessuti u ċelluli għal trapjant. Din l-informazzjoni hija provduta fil-Kard ta' Twissija tal-Pazjent li għandha tingħata lill-pazjent.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet allergiċi jistgħu jseħħu bl-infużjoni ta' CARVYKTI. Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji, inkluż anafilassi, jistgħu jseħħu minhabba id-dimethyl sulfoxide (DMSO) jew kanamycin residwu f' CARVYKTI. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għal sagħtejn wara l-infużjoni għal sinjali u sintomi ta' reazzjoni severa. Itratta minnufih u mmanigġja l-pazjenti b' mod xieraq skont is-severità tar-reazzjoni ta' sensittività eċċessiva.

Segwitu għal tul ta' żmien

Il-pazjenti huma mistennija li jiġu rreġistrati u jkunu segwiti f' reġistru sabiex jifhmu ahjar is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' CARVYKTI.

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

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni farmakokinetiku u farmakodinamiku b' CARVYKTI.

L-għoti flimkien ta' agenti magħrufa li jinibixxu l-funzjoni ta' ċelluli T ma ġiex studjat formalment. L-għoti flimkien ta' agenti magħrufa li jstimulaw il-funzjoni ta' ċelluli T ma ġiex investigata u l-effetti mhux magħrufa.

Fil-provi kliniċi fuq CARVYKTI xi pazjenti kellhom bżonn tocilizumab, kortikosteroidi u anakinra għall-immaniġġjar ta' CRS. CARVYKTI jkompli jespandi u jippersisti wara l-għoti ta' tocilizumab. Fl-Istudju MMY2001, il-pazjenti trattati b' tocilizumab (n=68) kellhom C_{max} u AUC_{0-28d} ta' CARVYKTI li kienu oġħla b' 81% u 72%, rispettivament, meta mqabbla ma' pazjenti (n=29) li ma rċievew tocilizumab. Il-pazjenti li rċievew kortikosteroidi (n=28) kellhom C_{max} u AUC_{0-28d} li kienu oġħla b' 75% u 112%, rispettivament, meta mqabbla ma' pazjenti li ma rċievew kortikosteroidi (n=69). Addizzjonalment, il-pazjenti li rċievew anakinra (n=20) kellhom C_{max} u AUC_{0-28d} li kienu oġħla b' 41% u 72%, rispettivament, meta mqabbla ma' pazjenti li ma rċievew anakinra (n=77). Fl-Istudju MMY3002, ir-riżultati relatati ma' tocilizumab u kortikosteroidi kienu konsistenti mal-Istudju MMY2001.

Vaċċini ħajjin

Is-sigurtà tal-immunizzazzjoni b' vaċċini virali ħajjin waqt u wara t-trattament b' CARVYKTI ma ġiex studjata. Bħala miżura ta' prekawzjoni, it-tilqim b' vaċċini virali ħajjin mhux rakkomandat għal mill-inqas 6 gimgħat qabel il-bidu ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti, waqt it-trattament b' CARVYKTI, u sakemm ikun hemm irkupru immuni wara t-trattament b' CARVYKTI.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

L-istat ta' tqala ta' nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jiġi verifikat qabel il-bidu tat-trattament b' CARVYKTI.

M'hemmx dejta ta' esponiment suffiċjenti biex tiġi provduta rakkomandazzjoni fir-rigward tad-dewmien tal-kontraċezzjoni wara t-trattament b' CARVYKTI.

Fi provi kliniċi, pazjenti nisa li setgħu joħorġu tqal ingħataw parir biex jipprattikaw metodu ta' kontraċezzjoni effettiv ħafna, u pazjenti rġiel b' sieħba li setgħet ikollha tfal jew b' sieħba tqila ingħataw parir biex jużaw metodu kontraċettiv ta' barriera, sa sena wara li l-pazjent ikun irċieva CARVYKTI.

Ara l-informazzjoni tal-preskrizzjoni għall-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti għal informazzjoni dwar il-bżonn ta' kontraċezzjoni f' pazjenti li jirċievu kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti.

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' CARVYKTI f' nisa tqal. L-ebda studju fl-annimali dwar tossiċità riproduttiva u ta' żvilupp ma ġie mwettaq b' CARVYKTI. Mhux magħruf jekk CARVYKTI għandux il-potenzjal li jiġi trasferit għall-fetu u jikkawżax tossiċità tal-fetu.

Għalhekk, CARVYKTI mhux rakkomandat għal nisa tqal, jew għal nisa li jistgħu jgħorġu tqal li mhumiex qed jużaw kontraċezzjoni. In-nisa tqal għandhom jingħataw parir li jista' jkun hemm riskji għall-fetu. It-tqala wara terapija b'CARVYKTI għandha tiġi diskussa mat-tabib li qiegħed jitratta.

Nisa tqal li rċivew CARVYKTI jistgħu jkollhom ipogammaglobulinemija. Assessjar tal-livelli ta' immunoglobulina fit-trabi tat-twelid ta' nisa trattati b'CARVYKTI għandu jkun ikkunsidrat.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk CARVYKTI huwiex eliminat fil-ħalib tal-bniedem. Nisa li qed ireddgħu għandhom jingħataw parir rigward ir-riskju potenzjali lit-tarbija mreddgħa.

Wara l-ġhoti ta' CARVYKTI, id-deċiżjoni biex tikkunsidra treddiġh għandha tiġi diskussa mat-tabib li qiegħed jitratta.

Fertilità

M'hemmx dejta dwar l-effett ta' CARVYKTI fuq il-fertilità. L-effetti ta' CARVYKTI fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa ma ġewx evalwati fi studji fl-annimali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

CARVYKTI għandu influwenza maġġuri fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Minħabba l-potenzjal ta' avvenimenti newroloġiċi, il-pazjenti li qed jirċievu CARVYKTI huma f'riskju għal koxjenza jew koordinazzjoni li jkunu mibdula jew imnaqqsa fit-8 ġimgħat wara l-infuzjoni b'CARVYKTI (ara sezzjoni 4.4). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jitrażżnu mis-sewqan u milli jinvolvu ruħhom f'okkupazzjonijiet jew attivitajiet ta' periklu, bħal meta thaddem makkinarju tqil jew makkinarju potenzjalment ta' periklu waqt dan il-perjodu tal-bidu, u fl-avveniment ta' bidu ġdid ta' kwalunkwe sintomu newroloġiku.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Is-sigurtà ta' CARVYKTI ġiet evalwata f'396 pazjent adult b'majeloma multipla infuza b'CARVYKTI fi tliet provi kliniċi open label: Studju MMY2001 (N=106), li inkluda pazjenti mill-koorti ewlenija tal-Faži 1b/2 (Stati Uniti; n=97), u koorti addizzjonali (Gappun; n=9), Studju ta' Faži 2 MMY2003 (N=94) u Studju ta' Faži 3 MMY3002 (N=196).

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni ta' CARVYKTI ($\geq 20\%$) kienu newtrogenija (89%), deni (84%), CRS (83%), tromboċitopenija (60%), anemija (60%), uġiġh muskuloskeletriku (38%), għeja (35%), limfopenija (34%), lewkopenija (33%), pressjoni baxxa (33%), dijarea (31%), infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs (30%), ipogammaglobulinemija (29%), elevazzjoni ta' transaminase (25%), uġiġh ta' ras (24%), dardir (23%), u soġhla (21%).

Reazzjonijiet avversi serji seħħu f'41% tal-pazjenti; reazzjonijiet avversi serji rrapportati f' $\geq 2\%$ tal-pazjenti kienu CRS (11%), pnemonja (7%), sepsis (5%), infezzjoni virali (4%), newtrogenija (4%), paralizi tan-nerv kranjali (4%), ICANS (4%), enċefalopatija (3%), infezzjonijiet batteriċi (2%), infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq (2%), gastroenterite (2%), newtrogenija bid-deni (2%), tromboċitopenija (2%), limfoistoċitozi emofagoċitika (2%), disfunzjoni motorja (2%), dispnea (2%), dijarea (2%), u insuffiċjenza renali (2%).

L-iktar reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi ta' Grad ≥ 3 komuni ($\geq 5\%$) kienu elevazzjoni ta' transaminase (11%), pnemonja (9%), newtrogenija bid-deni (8%), sepsis (7%), żieda fil-Gamma-glutamyltransferase (6%), pressjoni baxxa (6%), deni (6%), infezzjoni batterika (5%), u ipogammaglobulinemija (5%).

L-iktar abnormalitajiet ematoloġiċi ta' Grad ≥ 3 komuni ($\geq 20\%$) kienu newtrogenija (88%), tromboċitopenija (44%), anemija (44%), limfopenija (33%), u lewkopenija (32%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f' tabella

Tabella 4 tiġbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi li seħħu fil-pazjenti li irċiew CARVYKTI. F'kull klassi tas-sistemi u tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma klassifikati skont il-frekwenza. F'kull grupp ta' frekwenza, fejn rilevanti, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjeta tagħhom b'dawk l-aktar serji mniżżla l-ewwel segwiti minn dawk anqas serji, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma jistax jiġi stmat mid-dejta disponibbli).

Tabella 4: Reazzjoni avversa f'pazjenti b'majeloma multipla trattata b'CARVYKTI (N=396)

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa	Inċidenza (%)	
			Gradi kollha	grad ≥ 3
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ħafna	Infezzjoni batterjali* [#]	13	5
		Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs*	30	2
		Infezzjoni virali*	17	4
		Pnewmonja* [#]	12	9
	Komuni	Sepsis ^{1#}	9	7
		Gastroenterite ²	6	1
		Infezzjoni fil-passaġġ tal-urina ³	5	1
Infezzjoni fungali*	3	<1		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Newtropenija*	89	88
		Tromboċitopenija	60	44
		Anemija ⁴	60	44
		Lewkopenija	33	32
		Limfopenija	34	33
	Koagulopatija ⁵	12	3	
	Komuni	Newtropenija bid-deni	8	8
Limfoistjoċitozi ⁶		3	1	
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni ħafna	Ipogammaglobulinemija*	29	5
		Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina [#]	83	4
	Komuni	Limfoistjoċitozi emofagoċitika [#]	3	2
Disturbi fil-metaboizmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Ipokalcimija	16	3
		Ipofofatimija	17	4
		Tnaqqis fl-aptit	15	1
		Ipokalimja	17	2
		Ipoalbuminemija	11	<1
		Iponatremija	10	2
		Ipomanjeżemija	12	<1
Iperferritinemija ⁷	10	2		
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Thewdin ⁸	3	<1
		Tibdil fil-personalità ⁹	3	1
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Enċefalopatija ^{10#}	10	2
		Sindrome ta' Newrotossicità assoċjata ma' ċelluli effettur immuni [#]	11	2
		Disfunzjoni tal-movimenti ¹¹	13	2
		Sturdament*	13	1
		Ugħigh ta' ras	24	0

		Disturb tal-irquad ¹²	10	1
	Komuni	Afasja ¹³	5	<1
		Paraliżi tan-nerv kranjali ¹⁴	7	1
		Paresi ¹⁵	1	<1
		Atassja ¹⁶	4	<1
		Tregħid*	5	<1
		Tossiċità newroloġika [#]	1	1
		Newropatija periferali ¹⁷	7	1
	Mhux komuni	Sindrome ta' Guillain-Barre	<1	<1
Disturbi fil-qalb	Komuni ħafna	Takikardija*	13	1
	Komuni	Aritmija kardijaka ¹⁸	4	2
Disturbi vaskulari	Komuni ħafna	Pressjoni baxxa*	33	6
		Pressjoni għolja	11	4
		Emorragija ^{19#}	10	2
	Komuni	Trombożi*	4	1
		Sindrome ta' tnixxija kapillari	1	0
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Komuni ħafna	Ipoksja*	13	4
		Qtugh ta' nifs ^{20#}	14	3
		Soghla*	21	0
Disturbi gastrointestinali	Komuni ħafna	Dijarea ²¹	31	3
		Dardir	23	<1
		Rimettar	12	0
		Stitikezza	15	0
	Komuni	Ugħigh addominali*	8	0
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Iperbilirubinemija	3	1
Disturbi tal-ġilda u tat-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni	Raxx*	9	0
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Ugħigh muskolu-skeletriku*	38	3
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Falliment renali ²²	6	4
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Deni	84	6
		Gheja*	35	4
		Tkexkix ta' bard	14	0
		Edima ²³	16	1
		Ugħigh*	11	1
Investigazzjonijiet	Komuni ħafna	Elevazzjoni ta' Transaminase*	25	11
		Żieda fil-Gamma-glutamyltransferase	10	6
	Komuni	Żieda fil-proteina Ċ-reattiva	7	1
		Żieda tal-alkaline phosphatase fid-demm	8	3

Ir-reazzjonijiet avversi huma rappurtati bl-użu ta' MedDRA verżjoni 25.0

Fih riżultat(i) fatali.

* Fuq bażi ta' terminu miġbur.

- 1 Is-sepsis tinkludi batteremija, sepsis batterjali, sepsis bil-candida, batteremija relatata ma' apparat, batteremija b'enterococcus, sepsis b'haemophilus, sepsis newtopenika, batteremija bi pseudomonas, sepsis pseudomonali, sepsis, xokk septiku, batteremija bi staphylococcus, sepsis bi streptococcus, candida sistemika, u urosepsis.
- 2 Gastroenterite tinkludi enterokolite batterjali, enterokolite infettiva, enterokolite virali, infezzjoni bl-enterovirus, gastroenterite, gastroenterite kriptosporidjali, gastroenterite bir-rotavirus, gastroenterite bis-salmonella, gastroenterite virali, infezzjoni gastrointestinali, u infezzjoni fil-musrana l-kbira.
- 3 Infezzjoni fil-passaġġ tal-urina tinkludi ċistite, infezzjoni fil-passaġġ tal-urina bl-escherichia, infezzjoni fil-passaġġ tal-urina, infezzjoni fil-passaġġ tal-urina batterjali, u infezzjoni fil-passaġġ tal-urina virali.
- 4 Anemija tinkludi anemija, u anemija ta' deficienza fil-hadij.
- 5 Il-koagulopatija tinkludi ħin imtawwal ta' thromboplastin parzjali attiv, tnaqqis tal-fibrinogen fid-dem, test abnormali tal-koagulazzjoni, koagulopatija, koagulazzjoni intravaskulari disseminata, ipofibrinogenemija, żieda fil-proporzjon internazzjonali normalizzat, żieda fil-livell ta' prothrombin, u ħin imtawwal ta' prothrombin.
- 6 Limfoistoċitozi tinkludi żieda fl-ghadd tal-limfoċiti, u limfoistoċitozi.
- 7 Iperferritinemija tinkludi iperferritinemija, u żieda tal-ferritin fis-serum.
- 8 It-thewdin jinkludi aġitazzjoni, thew, diżorjentament, burdata ewforika, allucinazzjoni, irritabbiltà, u irrekwitezza.
- 9 It-tibdil fil-personalità jinkludi flat affect, indifferenza, tibdil fil-personalità, u tnaqqis fl-espressjoni tal-wiċċ.
- 10 L-enċefalopatija tinkludi amnesja, bradifrenja, stat konfużjonali, livell imnaqqas tal-koxjenza, attenzjoni disturbata, enċefalopatija, letarġija, indeboliment ta' memorja, indeboliment mentali, tibdil fl-istat mentali, ritardazzjoni psikomotorja, u rispons bil-mod għall-istimuli.
- 11 Id-disfunzjoni tal-movimenti tinkludi agrafija, disgrafija, ptożi ta' tebqet l-ghajn, mikrografja, disfunzjoni motorja, riġidità tal-muskoli, spażmi tal-muskoli, ebusija tal-muskoli, dgħufija tal-muskoli, mijoklonus, u parkinsoniżmu.
- 12 Disturb tal-irqad jinkludi ipersomnija, insomnija, disturb tal-irqad, u nagħas.
- 13 L-afasja tinkludi afasja, disartrija, taħdit bil-mod, u diżordni tat-taħdit.
- 14 Paralizi tan-nerv kranjali tinkludi paralizi ta' Bell, paralizi tan-nerv kranjali, disordni tan-nerv tal-wiċċ, paralizi tal-wiċċ, paresis tal-wiċċ, paralizi tan-nerv III, u paralizi tan-nerv VI.
- 15 Il-paresis tinkludi emiparesis, paresis, u paralizi tan-nerv peroneali.
- 16 L-atassja tinkludi atassja, diżordni tal-bilanċ, dismetrija u disturb tal-mixi.
- 17 Newropatija periferali tinkludi newropatija periferali, newropatija motorja periferali, newropatija sensorimotorja periferali, newropatija sensorja periferali, u polinewropatija.
- 18 L-aritmija kardijaka tinkludi fibrillazzjoni atrijali, tperpir atrijali, imblokk atrioventrikulari tat-tieni grad, takikardija supraventrikulari, ekstrasistoli ventrikulari, u takikardija ventrikulari.
- 19 L-emorraġija tinkludi emorraġija fis-sit tal-kateter, emorraġija ċerebrali, emorraġija konguntivali, tbenġila, epistaksi, tbenġila tal-ghajn, ematemeżi, ematokeżja, ematoma, ematurja, emopteżi, emorraġija gastrointestinali fin-naħa t'isfel, emorraġija pulmonari, emorraġija retinali, emorraġija retroperitoneali, emorraġija subaraknojde, u ematoma Subdurali.
- 20 Il-qtugh ta' nifs jinkludi falliment respiratorju akut, qtugh ta' nifs, qtugh ta' nifs mal-eżerċizzju, falliment respiratorju, takipnea u tharhir.
- 21 Dijarea tinkludi kolite, u dijarea.
- 22 Falliment renali jinkludi ħsara akuta tal-kliewi, żieda tal-kreatinina fid-dem, marda kronika tal-kliewi, falliment renali, u indeboliment renali.
- 23 L-edima tinkludi edima tal-wiċċ, żamma tal-fluwidu, edima ġeneralizzata, ipervolemija, edima lokalizzata, edima, edima periferali, edima palatali, edima periorbitali, nefħa periferali, kongestjoni pulmonari, u edima pulmonari.

Mill-196 pazjent fl-Istudju MMY3002, 20 pazjent li kellhom marda ta' riskju oġhla ipprogressaw kmieni u malajr fuq terapija ta' sostenn qabel l-infużjoni b'CARVYKTI u rċevew CARVYKTI bħala terapija sussegwenti (ara sezzjoni 5.1). F'dawn il-pazjenti, MNT kien irrappurtat f'pazjent wiehed (5%) u kien ħafif fis-severità (Grad 1 jew 2). CRS kien irrappurtat b'rata oġhla għal Grad 3 u Grad 4 (25%), inkluż avvenimenti ta' CRS kumplikati b'HLH (10%) jew DIC (10%). ICANS kien irrappurtat b'rata oġhla (35%) u severità (10%) għal Grad 3. Ħames pazjenti mietu minħabba avvenimenti fatali relatati ma' CARVYKTI (2 minħabba emorraġija fil-kuntest ta' HLH jew DIC u 3 minħabba infezzjonijiet fatali).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina

CRS kienet irrappurtata f'83% tal-pazjenti (n=330); 79% (n=314) tal-pazjenti kellhom avvenimenti CRS li kienu ta' Grad 1 jew Grad 2, 4% (n=15) tal-pazjenti kellhom avvenimenti CRS ta' Grad 3 jew Grad 4 u <1% (n=1) tal-pazjenti kellhom event CRS ta' Grad 5. Tmienja u disgħin fil-mija tal-pazjenti

(n=323) irkupraw minn CRS. Id-dewmien ta' CRS kien ta' ≤ 18 -il jum għall-pazjenti kollha minbarra wiehed, li kellu dewmien ta' CRS ta' 97 jum, li kienet ikkumplikata b'HLH sekondarja u b'konsegwenza fatali sussegwenti. L-iktar sinjali u sintomi frekwenti ($\geq 10\%$) li huma assoċjati ma' CRS inkludew deni (81%), pressjoni baxxa (28%), zieda fl-Aspartate aminotransferase (AST) (12%), u ipoksja (10%). Ara sezzjoni 4.4 għall-gwida dwar l-immonitorjar u l-immaniġġjar.

Tossicitajiet newroloġiċi

Tossicità newroloġika seħhet f'23% tal-pazjenti (n=89); 5% (n=21) tal-pazjenti kellhom tossicità newroloġika ta' Grad 3 jew Grad 4 u 1% (n=3) tal-pazjenti kellhom tossicità newroloġika ta' Grad 5 (wiehed minhabba ICANS, wiehed minhabba tossicità newroloġika b'parkinsoniżmu li kien għadu sejjer, u wiehed minhabba enċefalopatija). Barra minn hekk, hdx-il pazjent kellhom konsegwenzi fatali b'tossicitajiet newroloġiċi li kien għadhom sejrjn fil-hin tal-mewt; tmien imwiet kienu minhabba infezzjoni (inklużi żewġ imwiet f'pazjenti b'sinjali u sintomi ta' parkinsoniżmu li kien għadhom sejrjn, kif diskuss hawn taht), u mewta waħda kienet minhabba falliment respiratorju, waqfien kardjorespiratorju u emorragija intraparenkimali. Ara sezzjoni 4.4 għal gwida fuq il monitoraġġ u l-immaniġġjar.

Sindrome ta' Newrotossicità Assoċjata ma' Ċelluli Effettur Immuni (ICANS, Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)

Fi studji miġbura f'daqqa (N=396), ICANS seħhet fi 11% tal-pazjenti (n=45), bi 2% (n=7) jesperjenzaw Grad 3 jew 4 ICANS u <1% (n=1) ICANS ta' Grad 5. Is-sintomi inkludew afasja, taħdit bil-mod, disgrafija, enċefalopatija, livell imnaqqas tal-koxjenza u stat konfużjonali. Iz-żmien medjan mill-infużjoni ta' CARVYKTI għall-ewwel bidu ta' ICANS kien ta' 8 ijiem (firxa: 2 sa 15-il jum, minbarra pazjent 1 b'bidu wara 26 jum) u d-dewmien medjan kien ta' 3 ijiem (firxa: 1 sa 29 jum, minbarra pazjent 1 li kellu konsegwenza fatali sussegwenti wara 40 jum).

Tossicità tal-moviment u newrokonjittiva b'sinjali u sintomi ta' parkinsoniżmu

Mid-89 pazjent fl-istudji miġbura f'daqqa (N=396) li kienu qed jesperjenzaw kwalunkwe newrotossicità, disa' pazjenti rġiel kellhom tossicità newroloġika b'diversi sinjali u sintomi ta' parkinsoniżmu, distinti minn ICANS. Il-grad massimi ta' tossicità ta' parkinsoniżmu kienu: Grad 1 (n=1), Grad 2 (n=2), Grad 3 (n=6). Il-bidu medjan ta' parkinsoniżmu kien ta' 38.0 jiem (firxa: 14 sa 914-il jum) mill-infużjoni ta' CARVYKTI. Pazjent wiehed (Grad 3) miet minhabba t-tossicità newroloġika b'parkinsoniżmu li kien għadu sejjer 247 jum wara l-ghoti ta' CARVYKTI, u żewġ pazjenti (Grad 2 u Grad 3) b'parkinsoniżmu li kien għadu sejjer mietu minn kawżi infettivi 162 u 119-il jum wara l-ghoti ta' CARVYKTI. Pazjent wiehed irkupra (Grad 3). Il-5 pazjenti li fadal, is-sintomi ta' parkinsoniżmu kienu għadhom sejrjn sa 996 jum wara l-ghoti ta' CARVYKTI. Id-9 pazjenti kollha kellhom storja ta' CRS minn qabel (n=1 Grad 1; n=6 Grad 2; n=1 Grad 3; n=1 Grad 4), filwaqt li 6 minn 9 pazjenti kellhom ICANS minn qabel (n=5 Grad 1; n=1 Grad 3).

Sindrome Guillain-Barré

Fi studji miġbura f'daqqa (N=396), pazjent wiehed kien irrappurtat li għandu GBS wara trattament b'CARVYKTI. Għalkemm is-sintomi ta' GBS tjiebu wara li rċieva trattament bi sterojdi u IVIG, il-pazjent miet 139 jum wara l-ghoti ta' CARVYKTI minhabba enċefalopatija wara gastroenterite b'sintomi ta' GBS li kien għadhom sejrjn.

Newropatija periferali

Fi studji miġbura f'daqqa (N=396), 27 pazjent żviluppaw newropatija periferali, li tippreżenta bħala newropatiji sensorjali, motorji, jew sensorimotorji. Iz-żmien medjan għall-bidu tas-sintomi kien ta' 57 jum (firxa: 1 sa 914-il jum), dewmien medjan tan-newropatiji periferali kien ta' 140 jum (firxa: 1 sa 766 jum) li jinkludi dawn b'newropatija li kienet għadha sejra. Minn dawn is-27 pazjent, 5 esperjenzaw newropatija periferali ta' Grad 3 jew Grad 4 (li rriżolvew f'pazjent 1 bl-ebda trattament irrappurtat, u kien għadu sejjer fl-4 pazjenti l-oħra, inkluż pazjent wiehed li tjieb wara t-trattament b'dexamethasone). Mit-22 li baqa' b'newropatija periferali ta' \leq Grad 2, in-newropatija periferali rriżolviet bl-ebda trattament irrappurtat f'6 pazjenti u wara trattament b'duloxetine f'2 pazjenti, u kienet għadha sejra fl-10 pazjenti l-oħra.

Paralizi tan-nerv kranjali

Fi studji miġbura f'daqqa (N=396), 27 pazjent esperjenzaw paralizi tan-nerv kranjali. Iż-żmien medjan għall-bidu tas-sintomi kien ta' 22 jum (firxa: 17 sa 101 jum) wara l-infuzjoni ta' CARVYKTI, u iż-żmien medjan għar-riżoluzzjoni kien ta' 56 jum (firxa: 1 sa 209 jum) wara l-bidu tas-sintomi.

Ċitopeniji mtawla u rikorrenti

Ċitopeniji ta' Grad 3 jew 4 f'Jum 1 wara d-dożaġġ, li wara l-infuzjoni b'CARVYKTI ma kinux riżoluti għal Grad 2 jew inqas sa Jum 30, inkludew tromboċitopenija (33%), newtrogenija (29%), limfopenija (25%), u anemija (3%). Wara Jum 60 wara CARVYKTI, 23%, 21%, 7%, u 4% tal-pazjenti kellhom okkorrenza ta' Grad 3 jew 4 ta' limfopenija, newtrogenija, anemija u tromboċitopenija rispettivament, wara rkupru inizjali taċ-ċitopenija tagħhom ta' Grad 3 jew 4.

Tabella 5 telenka l-inċidenzi taċ-ċitopeniji ta' Grad 3 jew Grad 4 li jseħhu wara d-dożaġġ li ma kinux riżolti għal Grad 2 jew inqas sa Jum 30 u Jum 60, rispettivament.

Tabella 5: L-inċidenzi ta' ċitopeniji mtawla u rikorrenti wara t-trattament b' CARVYKTI (N=396)

	Grad 3/4 (%) wara dożaġġ f'Jum 1	Inizjalment Grad 3/4 (%) li ma rkuprawx għal ≤Grad 2 sa Jum 30	Inizjalment Grad 3/4 (%) li ma rkuprawx għal ≤Grad 2 sa Jum 60	Okkorrenza ta' Grad 3/4 (%) > Jum 60 (wara l-ewwel irkupru^a ta' Grad 3/4)
Tromboċitopenija	191 (48%)	132 (33%)	76 (19%)	14 (4%)
Newtrogenija	381 (96%)	114 (29%)	44 (11%)	81 (21%)
Limfopenija	391 (99%)	98 (25%)	46 (12%)	90 (23%)
Anemija	180 (46%)	11 (3%)	12 (3%)	26 (7%)

^a Ir-riżultat tal-laboratorju bl-agħar grad ta' tossiċità huwa użat għal jum tal-kalendarju. Definizzjoni ta' rkupru: irid ikollu 2 riżultati konsekuttivi ta' Grad ≤ 2 fuq jiem differenti jekk il-perjodu ta' rkupru jkun ≤10 jiem.

Noti: Ir-riżultati tal-laboratorju assessjati wara Jum 1 sa Jum 100 għal MMY2001 u MMY2003 jew Jum 112 għal MMY3002, jew il bidu tat-terapija sussegwenti, liem isseħh l-ewwel, huma inkluzi fl-analizi.

Tromboċitopenija: Grad 3/4 – Għadd tal-plejtlits < 50,000 ċelluli/μL.

Newtrogenija: Grad 3/4 – Għadd tan-newtrofili < 1,000 ċelluli/μL.

Limfopenija: Grad 3/4 – Għadd tal-limfoċiti < 0.5×10⁹ ċelluli/L.

Anemija: Grad 3 – emoglobina <8g/dL. Grad 4 mhux definit bl-għadd tal-laboratorju għal NCI-CTCAE v5.

Il-persentaġġi huma bbażati fuq in-numru ta' pazjenti trattati.

Infezzjonijiet serji

L-infezzjonijiet seħhu f'52% tal-pazjenti (n=206); 17% tal-pazjenti (n=66) esperjenzaw infezzjonijiet ta' Grad 3 jew Grad 4, u infezzjonijiet fatali (pnewmonja bil-COVID-19, pnewmonja, sepsis, kolite bil-*Clostridium difficile*, xokk settiku, aspergillozi bronkopulmonari, sepsis psewdomonali, sepsis newtrogenika, u qrada tal-pulmun) seħhu f'4% tal-pazjenti (n=17). L-iktar infezzjonijiet ta' Grad 3 jew oghla irrappurtati b'mod frekwenti (≥2%) kienu pnewmonja, pnewmonja bil-COVID-19, u sepsis. Newtrogenija bid-deni kienet osservata f'6% tal-pazjenti li 2% minnhom esperjenzaw newtrogenija bid-deni serja.

Ara sezzjoni 4.4 għall-gwida dwar l-immonitorjar u l-immaniġġjar.

Ipegammaglobulinemija

Fi studji miġbura f'daqqa (N=396), l-ipegammaglobulinemija seħhet fi 30% tal-pazjenti, b'5% tal-pazjenti esperjenzaw ipogammaglobulinemija ta' Grad 3. Il-livelli ta' IgG tal-laboratorju waqgħu taht 500 mg/dL wara l-infuzjoni f'91% (359/396) tal-pazjenti ttrattati b'CARVYKTI.

Ipegammaglobulinemija seħhet f'92% (363/396) tal-pazjenti wara l-infuzjoni, jew bhala reazzjoni avversa jew livell ta' IgG tal-laboratorju taht 500 mg/dL. Tlieta u hamsin fil-mija tal-pazjenti rievew IVIG wara CARVYKTI jew għal reazzjoni avversa jew għal profilassi. Ara sezzjoni 4.4 għall-gwida dwar l-immonitorjar u l-immaniġġjar.

Immunogeniċità

L-immunogeniċità ta' CARVYKTI kienet evalwata bl-użu ta' analizi validata biex tiskopri l-preżenza tal-antikorpi marbuta kontra CARVYKTI qabel id-doża, u f'timepoints multipli wara l-infuzjoni. Fl-

istudji miġbura (n=363), 23% (83/363) tal-pazjenti b'kampjuni xierqa kienu pożittivi għal antikorpi anti-CAR li tfaċċaw mat-trattament. Ma kienx hemm evidenza ċara li l-antikorpi anti-CAR osservati kellhom impatt fuq il-kinetika ta' CARVYKTI tal-espansjoni inizjali u persistenza, effikaċja jew sigurtà.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda dejta dwar is-sinjali u sekwelli rigward doża eċċessiva ta' CARVYKTI.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, sustanzi antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: L01XL05

Mekkaniżmu ta' azzjoni

CARVYKTI huwa immunoterapija taċ-ċelluli T, awtologa u ġenetikament modifikata, diretta lejn BCMA, li tinvolvi programmazzjoni mill-ġdid taċ-ċelluli T tal-pazjent innifsu bi transgene li tenkoddja riċettur ta' antigen kimeriku (CAR) li jidentifika u jelimina ċelluli li jesprimu BCMA. BCMA huwa espress primarjament fuq il-parti ta' barra taċ-ċelluli ta' nisel-B tal-majeloma multipla malinna, kif ukoll fuq ċelluli B late-stage u ċelluli tal-plażma. Il-proteina CAR ta' CARVYKTI għandha karatteristika ta' żewġ antikorpi ta' dominju wieħed li jimmiraw għal BCMA li huma ddisinjati biex jikkonferixxu avidità għolja kontra l-BCMA uman, dominju kostimulatorju 4-1BB u dominju ċitoplazmiku CD3-zeta (CD3ζ) li jissinjala. Malli jirbot maċ-ċelluli li jesprimu BCMA, il-CAR jipromwovi l-attivazzjoni taċ-ċelluli T, l-espansjoni, u l-eliminazzjoni taċ-ċelluli fil-mira.

Effetti farmakodinamiċi

Esperimenti kokultura *in vitro* wrew li ċ-ċitotossicità medjata minn ciltacabtagene autoleucel u r-rilaxx taċ-ċitokina (interferon-gamma, [IFN-γ], tumour necrosis factor alpha [TNF-α], interleukin [IL]-2) kienu dipendenti fuq il-BCMA.

Effikaċja klinika u sigurtà

CARTITUDE-1 (Studju MMY2001)

MMY2001 kien studju open label, b'fergħa waħda, multiċentriku ta' Fażi 1b/2 li evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' CARVYKTI għat-trattament ta' pazjenti adulti li kellhom majeloma multipla li rkadiet u li ma weġbitx għat-trattament, li kienu rċivew tal-inqas 3 linji ta' terapiji kontra l-majeloma qabel, li jinkludu inibitur ta' proteasome, aġent immunomodulatorju u antikorp kontra CD38 u li kellhom progressjoni tal-marda sa 12-il xahar wara l-aħħar kors terapewtiku. Pazjenti b'mard tas-sistema nervuża ċentrali (CNS, central nervous system) magħruf attiv, jew bi storja minn qabel li tinkludi majeloma multipla tas-CNS, pazjenti esposti minn qabel għal trattamenti oħra anti-BCMA, trapjant ta' ċelluli staminali alloġeniċi fi żmien 6 xhur qabel afereżi jew trattament li jkun għadu għaddej b'immunosuppressanti, tneħħija tal-kreatinina < 40mL/min, konċentrazzjoni assoluta tal-limfoċiti < 300/μL, transaminases epatiċi > 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal, porzjoni ta' tfigħ 'il barra kardijaku < 45%, jew b'infezzjoni serja attiva kienu esklużi mil-prova.

Fit-total, 113-il pazjent ġarrbu lewkafereżi; CARVYKTI kien manifatturat għall-pazjenti kollha. Sittax-il pazjent ma kinux trattati b'CARVYKTI (n=12 wara lewkafereżi u n=4 wara terapija li tnaqqas il-limfoċiti), jew minhabba rtirar mill-pazjent (n=5), marda progressiva (n=2) jew mewt (n=9).

Mis-97 pazjent ittrattat, il-hin medjan mil-jum wara li l-materjal tal-lewkaferezi kien irċevut fil-facilità tal-manifattura għar-rilaxx tal-prodott mediċinali għall-infużjoni kien 29 jum (medda: 23 sa 64 jum) u l-hin medjan mil-lewkaferezi inizjali għall-infużjoni b'CARVYKTI kien 47 jum (medda: 41 sa 167 jum).

Wara l-lewkaferezi u qabel l-għoti ta' CARVYKTI, 73 mill-97 pazjent (75%) irċievew bridging therapy. L-aġenti li l-iktar komuni intużaw bħala bridging therapies ($\geq 20\%$ tal-pazjenti) inkludew dexamethasone: 62 pazjent (63.9%), bortezomib: 26 pazjent (26.8%), cyclophosphamide: 22 pazjent (22.7%), u pomalidomide: 21 pazjent (21.6%).

CARVYKTI ġie mogħti bħala infużjoni IV waħedha minn 5 sa 7 ijiem wara l-bidu ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti (cyclophosphamide 300 mg/m² ġol-vini kuljum u fludarabine 30 mg/m² ġol-vini kuljum għal 3 ijiem). Sebgha u disgħin pazjent irċievew CARVYKTI f'doża medjana ta' 0.71×10^6 ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR/kg (medda: 0.51 sa 0.95×10^6 ċelluli/kg). Il-pazjenti kollha ddahhlu l-isptar għall-infużjoni b'CARVYKTI u għal tal-inqas 10 ijiem wara.

Tabella 6: Sommarju tal-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi tal-pazjent

Sett ta' analiżi	Trattati kollha (N=97)	Kellhom lewkaferezi kollha (N=113)
Età (snin)		
Kategorija n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65 – 75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Medjan (medda)	61.0 (43; 78)	62 (29; 78)
Sess		
Maskil n (%)	57 (59)	65 (57.5)
Femminil n (%)	40 (41)	48 (42.5)
Razza		
Indjana Amerikana jew nattiva tal-Alaska	1 (1)	1 (1)
Asjatika	1 (1)	1 (1)
Sewda jew Afrikana Amerikana	17 (17.5)	17 (15)
Nattiva tal-Hawaj jew iehor li jgħix fi gżira		
Pacifika	1 (1)	1 (1)
Bajda	69 (71)	83 (73.5)
Multipla	0	0
Mhux rappurtata	8 (8)	10 (9)
Punteġġ ECOG qabel l-infużjoni n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
Rappreżentazzjoni ISS fil-linja bażi tal-istudju n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
Tnehhija tal-kreatinina /eGFR (MDRD) (mL/min/1.73m²)		
Medjan (medda)	88.44 (41.8, 242.9)	73.61 (36.2, 177.8)
Hin mill-ewwel dijanjożi ta' majeloma multipla sar-registrazzjoni (snin)		
Medjan (medda)	5.94 (1.6; 18.2)	5.73 (1.0; 18.2)
Preżenza ta' plażmaċitomi ekstramedullari n (%)		

Iva	13 (13)	NA ^a
Le	84 (87)	NA ^a
Riskju ċitogenetiku fil-linja bażi tal-istudju n (%)		
Riskju standard	68 (70)	70 (62)
Riskju għoli	23 (24)	28 (25)
Del17p	19 (20)	22 (19.5)
T(4;14)	3 (3)	5 (4)
T(14;16)	2 (2)	3 (3)
Mhux magħruf	6 (6)	15 (13)
Espressjoni tat-tumur BCMA (%)		
Medjan (medda)	80 (20; 98)	80 (20; 98)
Numru ta' linji ta' terapiji preċedenti għall-majeloma multipla		
Medjan (medda)	6 (3,18)	5 (3, 18)
Trattament preċedenti bil- PI+IMiD+antikorpi anti-CD38 n (%)	97 (100)	113 (100)
SCT awtologu minn qabel n (%)	87 (90)	99 (88)
SCT alloġeniku minn qabel n (%)	8 (8)	8 (7)
Ma weġibx għal trattament preċedenti fl-ebda punt n (%)	97 (100)	113 (100)
Ma weġibx għat-trattament ta' PI+IMiD+antikorpi anti-CD38 n (%)	85 (88)	100 (88.5)
Ma weġibx għall-ahhar linja tat-trattament preċedenti n (%)	96 (99)	112 (99)

ECOG= Grupp Onkoloġiku tal-Kooperattiva tal-Lvant; ISS= Sistema tar-Rapreżentazzjoni Internazzjonali; PI= Inibitur ta' Proteasome; IMiD= Mediċina Immunomodulatorja; SCT= Transplant ta' ċelluli staminali; NA= mhux applikabbli.

^a Il-Plasmaċitomi ma kinux assessjati sa qabel it-tnaqqis tal-limfociti.

Riżultati tal-effikaċja kienu bbażati fuq ir-rata ta' rispons globali kif determinata mill-assessjar tal-Kumitat tar-Revizjoni Indipendenti bl-użu tal-kriterji IMWG (ara Tabella 7).

Tabella 7: Riżultati tal-effikaċja għal-Studju MMY2001

Sett ta' analizi	Trattati kollha (N=97)	Kellhom lewkaferenzi kollha (N=113)
Rata ta' Rispons Globali (sCR^a + VGPR + PR) n (%)	95 (97.9)	95 (84.1)
95% CI (%)	(92.7, 99.7)	(76.0, 90.3)
Rispons kompleta stretta (sCR, Stringent complete response) ^a n (%)	80 (82.5)	80 (70.8)
Rispons parzjali tajba ħafna (VGPR, Very good partial response) n (%)	12 (12.4)	12 (10.6)
Rispons parzjali (PR, Partial response) n (%)	3 (3.1)	3 (2.7)
Dewmien tar-Rispons (DOR, Duration of Response) (xhur)^b	NE (28.3, NE)	-
Medjan (95% CI)		
DOR jekk l-aqwa rispons huwa sCR ^a (xhur)	NE (28.3, NE)	-
Medjan (95% CI)		
Hin għar-Rispons (xhur)		
Medjan (Medda)	0.95 (0.9; 10.7)	-
Rata ta' negattività għal MRD n (%)^c	56 (57.7)	56 (49.6)
95% CI (%)	(47.3, 67.7)	(40.0, 59.1)
Pazjenti negattivi għal MRD bi sCR n (%) ^c	42 (43.3)	42 (37.2)
95% CI (%)	(33.3, 53.7)	(28.3, 46.8)

Tabella 7: Rizultati tal-effikaċja għal-Studju MMY2001

Sett ta' analiżi	Trattati kollha (N=97)	Kellhom lewkaferenzi kollha (N=113)
-------------------------	-----------------------------------	--

CI=intervall ta' kunfidenza (confidence interval); MRD= Marda Residwa Minima (Minimal Residual Disease); NE= ma jistax jiġi stmat (not estimable)

Noti: Ibbażat fuq dewmien medjan ta' mmonitorjar ta' 28 xahar

^a Ir-rispons komplet kollu kien CRs stretti.

^b Ir-rata ta' DOR stmata kienet ta' 60.3% (95% CI: 49.6%, 69.5%) wara 24 xahar u 51.2% (95% CI: 39.0%, 62.1%) wara 30 xahar.

^c Assessjonijiet tal-MRD biss (10^{-5} limitu għall-ittestjar) fi żmien 3 xhur li jinkiseb CR/sCR sal-mewt / progressjoni / terapija sussegwenti (eskluziva) huma kkunsidrati. Ir-rispons komplet kollu kien CRs stretti. Ir-rata ta' negatività għal MRD [(%) 95% CI] f' pazjenti li setgħu jiġu evalwati (n=61) kienet 91.8% (81.9%, 97.3%).

CARTITUDE-4 (Studju MMY3002)

MMY3002 hija prova ta' Fażi 3 randomizzata, open label, multiċentrika li qed tevalwa l-effikaċja ta' CARVYKTI għat-trattament ta' pazjenti b' majeloma multipla li rkadiet u li ma wegħbitx għat-trattament b' lenalidomide, li qabel kienu rċevew tal-inqas linja 1 ta' terapija preċedenti li tinkludi inibitur ta' proteasome u aġent immunomodulatorju. Total ta' 419-il pazjent kienu randomizzati biex jirċievu jew sekwenza ta' aferezi, terapija ta' sostenn, tnaqqis tal-linfoċiti u CARVYKTI (n=208) jew standarda ta' kura li kienu jinkludu l-għażla tat-tabib ta' daratumumab, pomalidomide u dexamethasone jew bortezomib, pomalidomide u dexamethasone (n=211).

Il-prova eskcludiet pazjenti b' involviment tas-sistema nervuża ċentrali attiva magħrufa jew storja minn qabel tagħha, sinjali kliniċi ta' involviment meningċeali tal-majeloma multipla, storja tal-marda tal-Parkinson's jew disturb newrodeġenerattiv ieħor, esponiment minn qabel għal trattamenti kontra BCMA ohra jew terapija b' ċelluli CAR-T diretta lejn kwalunkwe mira, trapjant b' ċelluli staminali alloġeniċi fi żmien 6 xhur qabel l-aferezi jew trattament li jkun għadu għaddej b' immunosuppressanti, jew trapjant b' ċelluli staminali awtologi fi żmien 12-il xhar qabel l-aferezi.

Mill-419-il pazjent li kienu randomizzati (208 għal CARVYKTI u 211 għal standard ta' kura), 57% kienu rġiel, 75% kienu kawkasi, 3% kienu suwed jew afrikani-amerikani, u 7% kienu ispaniċi jew latini. L-età madjana tal-pazjenti kienet 61 sena (firxa: 28 sa 80 sena). Il-pazjenti kienu rċevew medjan ta' 2 (firxa: 1 sa 3) linji ta' terapija minn qabel u 85% tal-pazjenti kienu rċevew trapjant ta' ċelluli staminali awtologi minn qabel (ASCT, autologous stem cell transplantation). Disgħa u disgħin fil-mija tal-pazjenti ma kinux wiegħbu għall-aħħar linja ta' terapija minn qabel. Tmienja u erbgħin fil-mija ma wegħbux għal inibitur ta' proteasome (PI, proteasome inhibitor) u 100% ma wegħbux għal aġent immunomodulatorju.

Il-208 pazjenti randomizzati għall-fergħa ta' CARVYKTI għaddew minn aferezi. Wara l-aferezi u qabel l-għoti ta' CARVYKTI, il-208 pazjenti randomizzati kollha rċevew terapija ta' sostenn mitluba mill-protokoll (standard ta' kura). Minn dawn il-208 pazjenti, 12 ma kinux ittrattati b' CARVYKTI minhabba marda progressiva (n=10) jew mewt (n=2), u 20 għamlu progress qabel l-infuzjoni b' CARVYKTI iżda setgħu jirċievu CARVYKTI bħala terapija sussegwenti.

Fil-176 pazjent li rċievew CARVYKTI bħala trattament tal-istudju, iż-żmien medjan mill-jum wara li rċevew il-materjal tal-aferezi fil-facilità ta' manifattura għar-rilaxx tal-prodott għall-infuzjoni kien ta' 44 jum (firxa: 25 sa 127 jum) u iż-żmien medjan mill-ewwel aferezi għall-infuzjoni ta' CARVYKTI kien ta' 79 jum (firxa: 45 jum għal 246 jum).

CARVYKTI kien mogħti bħala infuzjoni IV waħda minn 5 sa 7 ijiem wara l-bidu tal-kimoterapija li tnaqqas il-linfoċiti (cyclophosphamide 300 mg/m² ġol-vini kuljum u fludarabine 30 mg/m² ġol-vini kuljum għal 3 ijiem) b' doża medjana ta' 0.71×10^6 ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR/kg (firxa: 0.39 to 1.07×10^6 ċelluli/kg).

Il-miżura tal-effikaċja primarja kienet is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression-free survival) fuq bażi tas-Sett tal-Analiżi tal-Intenzjoni-Li-Tittratta (Tabella 8 u Figura 1). Wara segwitu medjan ta' 15.9 xhur, il-PFS medjan kien ta' 11.8 xhur (95% CI: 9.7, 13.8) għall-fergħa tal-istandard

ta' kura u NE (95% CI: 22.8, NE) għall-fergħa ta' CARVYKTI (Proporzjon ta' periklu: 0.26 [95% CI: 0.18, 0.38]). Ir-rata ta' PFS stmata fi 12-il xahar kienet 75.9% (95% CI: 69.4%, 81.1%) fil-fergħa ta' CARVYKTI u 48.6% (95% CI: 41.5%, 55.3%) fil-fergħa tal-istandard ta' kura. Fil-fergħa ta' CARVYKTI, id-dewmien tar-rispons (DOR, duration of response) medjan stmat ma ntlahaqx. Fil-fergħa tal-istandard ta' kura, id=DOR medjan stmat kien ta' 16.6 xhur (95% CI: 12.9, NE). Wara segwitu medjan ta' 15.9 xhur, is-sopravivenza globali (OS, overall survival) medjana kienet NE (95% CI: NE, NE) għall-fergħa ta' CARVYKTI u 26.7 xhur (95% CI: 22.5, NE) għall-fergħa ta' standard ta' kura (Proporzjon ta' periklu: 0.78 [95% CI: 0.50, 1.20]; valur p = 0.2551). Riżultati aġġornati ta' OS b'segwitu medjan ta' 28.7 xhur huma pprezentati f'Tabella 8 u Figura 2.

Tabella 8: Riżultati tal-efikaċja għal Studju MMY3002 (Sett ta' Analizi b'Intenzjoni Li Tittratta)

	CARVYKTI (N=208)	Standard ta' Kura (N=211)
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni^a		
Numru ta' avvenimenti, n (%)	65 (31.3)	122 (57.8)
Medjan, xhur [95% CI] ^b	NE [22.8, NE]	11.8 [9.7, 13.8]
Proporzjon ta' periklu [95% CI] ^c	0.26 [0.18, 0.38]	
valur p ^d	<0.0001	
Rispons Komplut jew Rata Ahjar^a, % [95% CI]	73.1 [66.5, 79.0]	21.8 [16.4, 28.0]
valur p ^e	<0.0001	
Rata ta' Rispons Globali (ORR, Overall Response Rate)^a, % [95% CI]	84.6 [79.0, 89.2]	67.3 [60.5, 73.6]
valur p ^e	<0.0001	
Rata ta' Negattivita' MRD Globali, % [95% CI]	60.6 [53.6, 67.3]	15.6 [11.0, 21.3]
valur p ^f	<0.0001	
Sopravivenza Globali (OS, Overall Survival)		
Numru ta' avvenimenti, n (%)	48 (23.1)	77 (36.5)
Medjan, xhur [95% CI] ^b	NE [NE, NE]	NE [34.0, NE]
Proporzjon ta' periklu [95% CI] ^g	0.57 [0.40, 0.83]	

NE=ma jistax jiġi stmat; CI=intervall ta' kunfidenza; MRD=marda residwa minima

Noti: PFS, rata ta' rispons, u rata ta' negattivita' MRD ibbażat fuq bażi ta' dewmien ta' segwitu medjan ta' 15.9 xhur.

Is-sopravivenza globali fuq bażi ta' dewmien ta' segwitu medjan ta' 28.7 xhur.

^a Skont il-kunsens tal-Grupp ta' Xogħol Internazzjonali tal-Majeloma (IMWG, International Myeloma Working Group), kif assessjat minn algoritmu komputerizzat

^b Stima Kaplan-Meier

^c Fuq bażi ta' mudell ta' perikli proporzjonali għal Cox, li jinkludi biss avvenimenti PFS li seħhu iktar minn 8 ġimgħat wara r-randomizzazzjoni. Proporzjon ta' periklu <1 jindika vantaġġ għall-fergħa ta' CARVYKTI. Għall-analizi stratifikati kollha, l-istratifikazzjoni kienet ibbażata fuq l-għażla tal-investigatur (PvD jew DPd), stadji ta' ISS staging (I, II, III) u numru ta' linji minn qabel (1 vs. 2 jew 3) kif randomizzat.

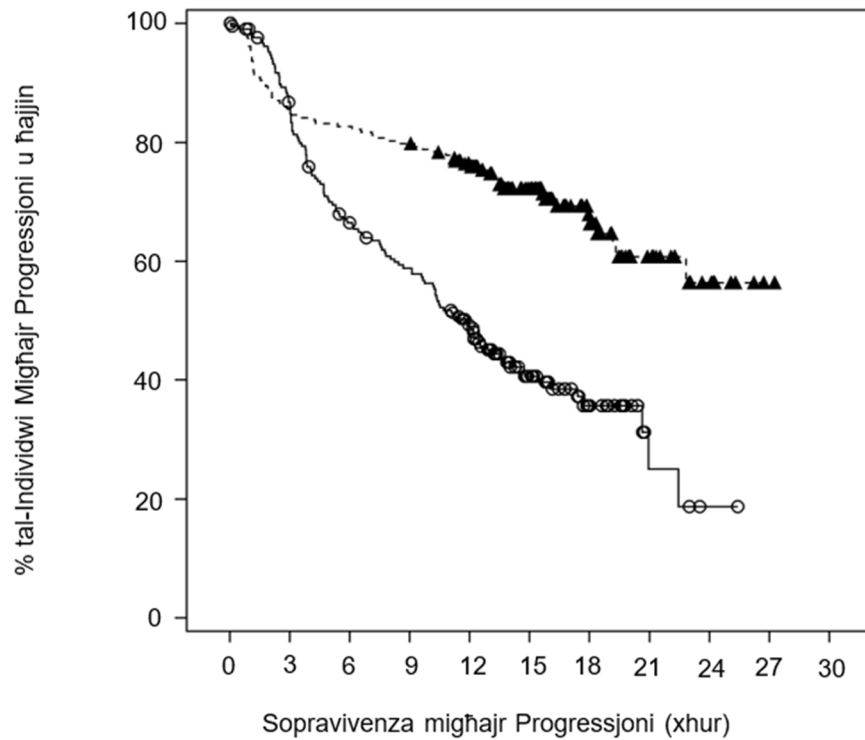
^d It-test log-rank stratifikat bil-piż (piż ta' 0 fl-istatistika log-rank għall-ewwel 8 ġimgħat wara r-randomizzazzjoni, u 1 wara)

^e Test Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Squared Stratifikat

^f Test Fisher's exact

^g Fuq bażi ta' mudell ta' perikli proporzjonali għal Cox. Proporzjon ta' periklu <1 jindika vantaġġ għall-fergħa ta' CARVYKTI.

Figura 1: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS fi Studju MMY3002 (Sett ta' Analizi b'Intenzjoni li Tittratta)



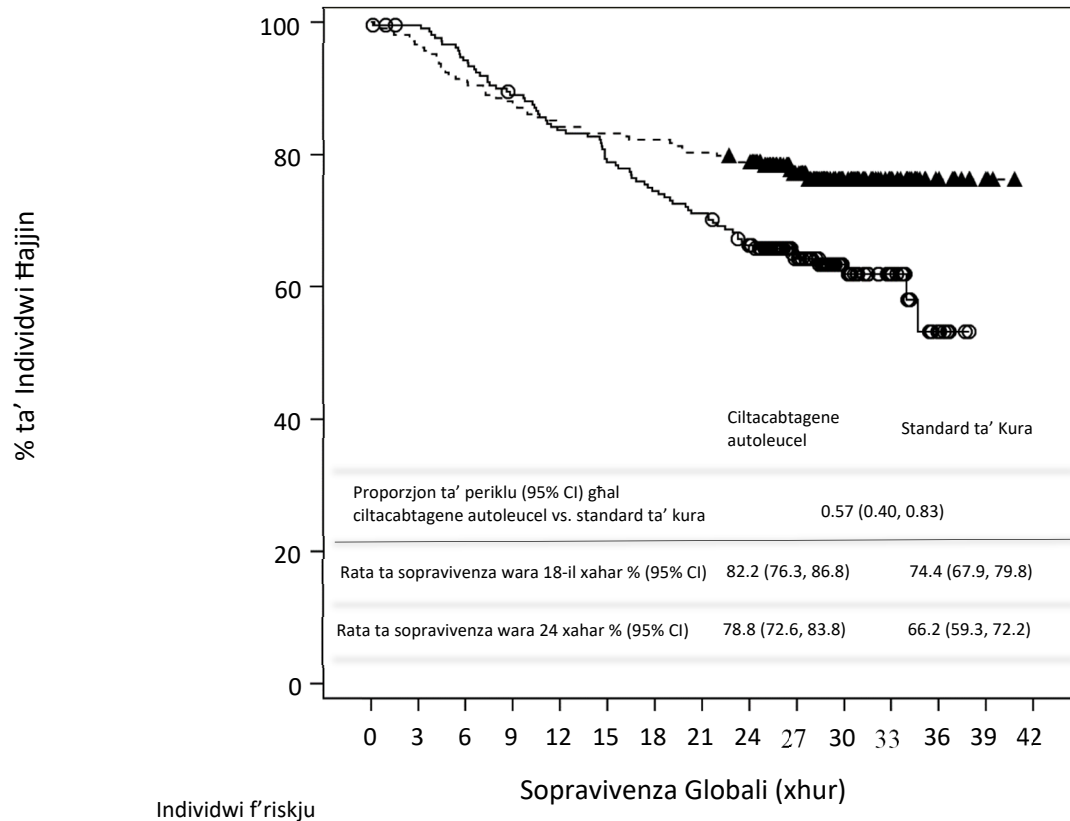
Individwi f'riskju		Sopravivenza mingħajr Progressjoni (xhur)										
Fergħa ta' Standard ta' Kura		211	176	133	116	88	46	20	4	1	0	0
Fergħa ta' ciltacabtagene autoleucel		208	177	172	166	146	94	45	22	9	1	0

—○— Fergħa ta' Standard ta' Kura - - - ▲ - - - Fergħa ta' ciltacabtagene autoleucel

Nota: Is-sett ta' analiżi b'intenzjoni li tittratta tikkonsisti minn individwi li kienu randomizzati fl-istudju.

Mill-176 pazjent li rċevew CARVYKTI bħala trattament tal-istudju, is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression-free survival) medjana ma setgħetx tiġi stmata (95% CI: ma setgħetx tiġi stmata, ma setgħetx tiġi stmata) b'rata ta' PFS wara 12-il xahar ta' 89.7%. Ir-rata ta' rispons globali (ORR, overall response rate) f'dawn il-pazjenti kienet ta' 99.4% (95% CI: 96.9%, 100.0%). Ir-rata ta' CR/sCR kienet 86.4% (95% CI: 80.4%, 91.1%).

Figura 2: Kurva Kaplan-Meier ta' OS fi Studju MMY3002 (Sett ta' Analizi b'Intenzjoni li Titratta)



Individwi f'riskju	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Fergħa ta' Standard ta' Kura	211	207	196	184	173	163	154	147	134	85	44	23	7	0	0
Fergħa ta' Ciltacabtagene autoleucl	208	201	190	183	175	173	171	167	163	109	58	31	12	3	0

Nota: Is-sett ta' analizi b'intenzjoni li titratta tikkonsisti minn individwi li kienu randomizzati fl-istudju. Sopravivenza globali bbażata fuq dewmien medjan ta' segwitu ta' 28.7 xhur.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-risultati tal-istudji b'CARVYKTI fil-kategoriji kollha tal-popolazzjoni pedjatrika fil-majeloma multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' CARVYKTI kienet assessjata f'97 pazjent adult b'majeloma multipla li rkadiet jew li ma wegħbitx għat-trattament fi Studju MMY2001 li rċivew infużjoni waħda ta' CARVYKTI b'doża medjana ta' 0.71×10^6 ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR/kg (medda: 0.51×10^6 sa 0.95×10^6 ċelluli/kg).

Wara infużjoni waħda, CARVYKTI esibixxa fażi ta' espansjoni inizjali li kienet segwita minn tnaqqis rapidu imbagħad tnaqqis iktar bil-mod. Madanakollu, giet osservata varjabbiltà għolja bejn l-individwi.

Tabella 9: Parametri farmakokinetiċi ta' CARVYKTI f'pazjenti b'majeloma multipla

Parametru	Sommarju tal-Istatistiċi	N=97
C_{max} (kopji/ μ g DNA ġenomiku)	Medju (SD), n	48692 (27174), 97
t_{max} (gurnata)	Medjan (medda), n	12.71 (8.73 – 329.77), 97

Tabella 9: Parametri farmakokinetiċi ta' CARVYKTI f'pazjenti b'majeloma multipla

Parametru	Sommarju tal-Istatistiċi	N=97
AUC _{0-28d} (kopji*ġurnata/ μ g DNA ġenomiku)	Medju (SD), n	504496 (385380), 97
AUC _{0-last} (kopji*ġurnata/ μ g DNA ġenomiku)	Medju (SD), n	1098030 (1387010), 97
AUC _{0-6m} (kopji*ġurnata/ μ g DNA ġenomiku)	Medju (SD), n	1033373 (1355394), 96
t _{1/2} (ġurnata)	Medju (SD), n	23.5 (24.2), 42
t _{last} (ġurnata)	Medjan (medda), n	125.90 (20.04 – 702.12), 97

Wara l-espansjoni taċ-ċelluli, il-faži ta' persistenza ta' CARVYKTI kienet osservata għall-pazjenti kollha. Fil-hin tal-analiżi (n=65), il-hin medjan għal-livelli tat-transgene ta' CAR fid-demmm periferali biex imorru lura għal livell tal-linja bażi ta' qabel id-doża kien bejn wieħed u ieħor 100 jum (medda: 28-365 jum) wara l-infuzjoni. Il-PK ta' CARVYKTI kienet assessjata f'176 pazjent adult b'majeloma multipla li ma weġbitx għat-ttrattament b'lenalidomide f'MMY3002 u ġeneralment kienet konsistenti ma' dik fi Studju MMY2001.

Esponenti ta' CARVYKTI kienu skoperti fil-mudullun u dan jindika li CARVYKTI huwa mqassam miċ-ċirkulazzjoni sistemika għall-mudullun. B'mod simili għal-livelli ta' transgene fid-demmm, il-livelli ta' transgene fil-mudullun naqsu biż-żmien u wrew varjabbiltà għolja bejn l-individwi.

Popolazzjonijiet speċjali

L-età ma kellhiex impatt fuq il-farmakokinetika ta' CARVYKTI (C_{max} u AUC_{0-28d}) (medda: 27-78 sena), li jinkludu pazjenti < 65 sena ta' età (n=215; 64.8%), 65-75 sena (n=105; 31.6%) u > 75 sena ta' età (n=12; 3.6%).

B'mod simili, il-ġens, il-piż tal-ġisem, u r-razza ma kellhomx impatt fuq il-farmakokinetika ta' CARVYKTI (C_{max} u AUC_{0-28d}).

Indeboliment renali

Ma sarux studji ta' CARVYKTI dwar indeboliment renali. Is-C_{max} u l-AUC_{0-28d} ta' CARVYKTI f'pazjenti b'disfunzjoni renali ħafifa (60 mL/min \leq tneħħija tal-kreatinina [CRCL, creatinine clearance] < 90 mL/min) jew b'disfunzjoni renali moderata (30 mL/min \leq tneħħija tal-kreatinina < 60 mL/min) kienu simili għal pazjenti b'funzjoni renali normali (CRCL \geq 90 mL/min).

Indeboliment epatiku

Ma sarux studji ta' CARVYKTI dwar indeboliment epatiku. Is-C_{max} u l-AUC_{0-28d} ta' CARVYKTI kienu simili f'pazjenti b'disfunzjoni epatika ħafifa [(bilirubin totali \leq limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal) u aspartate aminotransferase > ULN) jew (ULN < bilirubin totali \leq 1.5 darbiet ULN)] u f'pazjenti b'funzjoni epatika normali.

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

CARVYKTI jinkludi ċelluli T modifikati tal-bniedem; għalhekk, m'hemm l-ebda analiżi *in vitro* rappreżentattiva, mudelli *ex vivo*, jew mudelli *in vivo* li jistgħu jindirizzaw b'mod preċiż il-karatteristiċi tossikoloġiċi tal-prodott uman. Għalhekk, l-istudji tossikoloġiċi tradizzjonali użati għall-iżvilupp tal-prodott mediċinali ma ġewx imwettqa.

Karċinogeniċità u mutageniċità

Ma sarux studji dwar il-karċinogeniċità u l-mutageniċità.

Ir-riskju li mutagenesi inserzjonali sseħħ waqt il-manifattura ta' CARVYKTI wara transduzzjoni ta' ċelluli T awtologi tal-bniedem ma' vettur lentivirali (LV, lentiviral vector) li jintegra, kien assessjat billi tiġi evalwata is-sekwenza ta' integrazzjoni tal-vettur f'CARVYKTI qabel l-infuzjoni. Din l-analiżi tas-sit inserzjonali tal-ġenom kienet imwettqa fuq il-prodotti ta' CARVYKTI minn 7 kampjuni

minn 6 pazjenti b' majeloma multipla u minn 3 kampjuni minn 3 donaturi f' saħħithom. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' integrazzjoni preferenzjali ħdejn il-ġeni ta' interess.

Tossiċità riproduttiva

Ma sar l-ebda studju dwar tossiċità riproduttiva u ta' żvilupp fl-animali b' CARVYKTI.

Ma sar l-ebda studju biex jiġu evalwati l-effetti ta' CARVYKTI fuq il-fertilità.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Cryostor CS5 (fih dimethyl sulfoxide)

6.2 Inkompatibiltajiet

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

9 xhur.

Ladarba jinħall mis-silġ: massimu ta' 2.5 sigħat f'temperatura ambjentali (20 °C sa 25 °C). L-infużjoni ta' CARVYKTI għandha tingħata immedjatament wara li tinħall u tiġi kompluta fi żmien 2.5 sigħat.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

CARVYKTI għandu jinħażen u jiġi ttrasportat fi stat ta' fwar tan-nitroġenu likwidu (≤ -120 °C) u għandu jibqa' ffriztat sakemm il-pazjent ikun lest għat-trattament biex ikun żgurat li jkun hemm ċelluli vijabbli disponibbli għall-ġhoti lill-pazjent.

Il-prodott mediċinali maħlul mis-silġ m'għandux jithallat, jerga jiġi ffriztat jew imkessaħ fi frigg.

Żomm il-borża tal-infużjoni fil-krijo kasett tal-aluminju.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara li l-prodott mediċinali jkun inħall, 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-infużjoni tal-Ethylene vinyl acetate (EVA) b'tubu addizzjonali ssiġillat u żewġ portijiet tal-ponot disponibbli, li fihom jew 30 mL (borża ta' 50 mL) jew 70 mL (borża ta' 250 mL) ta' dispersjoni taċ-ċelluli.

Kull borża tal-infużjoni hija ppakjata go krijo kasett tal-aluminju.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġjar iehor

CARVYKTI m'għandux ikun irradijat għax l-irradjar jista' jġib il-prodott mediċinali inattiv.

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

CARVYKTI għandu jiġi ttrasportat fil-faċilità f'kontenituri magħluqa, rezistenti għall-ksur u rezistenti għat-tnixxija.

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tad-demem tal-bniedem. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jimmaniġġjaw CARVYKTI għandhom jieħdu prekawzjonijiet xierqa (jilbsu l-ingwanti, ilbies protettiv u protezzjoni għall-ġhajnejn) sabiex jevitaw trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv. CARVYKTI jrid jibqa' ≤ -120 °C f'kull hin, sakemm il-kontenut tal-borża jiġi maħlul għall-infużjoni.

Preparazzjoni qabel l-ghoti

Il-hin ta' meta CARVYKTI jinħall u l-hin tal-infuzżjoni jridu jkunu koordinati, il-hin tal-infuzżjoni jrid ikun ikkonfermat minn qabel, u l-hin tal-bidu tal-proċess biex jinħall irid ikun aġġustat sabiex CARVYKTI jkun disponibbli għall-infuzżjoni meta l-pazjent ikun lest. Il-prodott mediċinali jrid jinġhata mall-ewwel wara li jinħall u l-infuzżjoni trid tkun kompluta fi żmien 2.5 sigħat minn meta jkun inħall.

- Qabel il-preparazzjoni ta' CARVYKTI, l-identità tal-pazjent għandha tkun ikkonfermata billi tqabbel l-identità tal-pazjent mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-krijo kasett ta' CARVYKTI u l-Folja ta' Informazzjoni tal-Lott. Il-borża tal-infuzżjoni ta' CARVYKTI m'għandhiex titneħħa mill-krijo kasett jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent ma taqbilx mal-pazjent intenzjonat.
- Ladarba l-identifikazzjoni tal-pazjent tkun ikkonfermata, il-borża tal-infuzżjoni ta' CARVYKTI għandha titneħħa mill-krijo kasett.
- Qabel u wara li l-prodott jiġi maħlul, il-borża tal-infuzżjoni għandha tiġi spezzjonata għal xi ksur fl-integrità tal-kontenitur bħal ksur jew xquq. Tagħtix il-prodott jekk il-borża hija kompromessa u kkuntattja lil **Janssen-Cilag International NV**.

Tahlil mis-silġ

- Il-borża tal-infuzżjoni għandha titpoġġa gewwa borża tal-plastik li tista' tissiġilla qabel il-proċess fejn jiġi maħlul.
- CARVYKTI għandu jiġi maħlul f' $37 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ bl-użu jew ta' banju tal-ilma jew apparat li jholl fix-xott sakemm ma jkun hemm l-ebda silġ viżibbli fil-borża tal-infuzżjoni. Il-hin total mill-bidu tal-proċess biex jinħall sakemm il-proċess li jinħall jiġi komplut m'għandux ikun ta' iktar minn 15-il minuta.
- Il-borża tal-infuzżjoni għandha titneħħa mill-borża tal-plastik li tista' tissiġilla u tiġi xxuttata. Il-kontenuti tal-borża tal-infuzżjoni għandhom jithalltu bil-mod biex iċ-ċapep tal-materjal ċellulari jiġu dispersi. Jekk iċ-ċapep tal-materjal ċellulari jibqgħu viżibbli, il-kontenuti tal-borża għandhom jibqgħu jithalltu bil-mod. Ċapep żgħar tal-materjal ċellulari għandhom jiġu dispersi b'tahlit manwali bil-mod. CARVYKTI m'għandux ikun iffiltrat minn qabel go kontenitur differenti, maħsul, spinnjat 'l isfel, u/jew sospiż mill-ġdid go midja ġdida qabel l-infuzżjoni.
- Ladarba jkun inħall, il-prodott mediċinali m'għandux jerġa jiġi ffriztat jew imkessaħ fi frigg.

Għoti

- CARVYKTI huwa għall-użu awtologu ta' darba biss.
- Qabel l-infuzżjoni u waqt il-perjodu tal-irkupru, iżgura li tocilizumab u l-apparat tal-emergenza jkunu disponibbli għall-użu.
- Ikkonferma l-identità tal-pazjent mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-borża tal-infuzżjoni ta' CARVYKTI u l-Folja ta' Informazzjoni tal-Lott. Tagħmilx infuzżjoni b'CARVYKTI jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika tal-pazjent ma taqbilx mal-pazjent intenzjonat.
- Ladarba jkunu nħallu, il-kontenuti kollha tal-borża ta' CARVYKTI għandhom jiġu mogħtija b'infuzżjoni ġol-vini fi żmien 2.5 sigħat f'temperatura ambjentali ($20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ sa $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$), bl-użu tas-settijiet tal-infuzżjoni b'filtru in-line. L-infuzżjoni ssoltu ddum inqas minn 60 minuta.
- TUZAX filtru li jnaqqas il-limfoċiti.
- Ħallat bil-mod il-kontenuti tal-borża waqt l-infuzżjoni b'CARVYKTI biex iċ-ċapep taċ-ċellulari jiġu dispersi.
- Wara li l-kontenut kollu tal-borża tal-prodott jkun infuż, ifflaxxa il-linja tal-għoti, bil-filtru in-line inkluż, b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni biex tiżgura li l-prodott mediċinali kollu jkun imwassal.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Prodott mediċinali mhux użat u l-materjal kollu li ġie f'kuntatt ma' CARVYKTI (skart solidu u likwidu) għandu jiġi ttrattat u mormi bħala skart potenzjalment infettiv f'konformità mal-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.

Miżuri li għandhom jittiehdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

F'każ ta' esponiment aċċidentali għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem. Is-superfiċji tax-xogħol u materjali li potenzjalment ġew f'kuntatt ma' CARVYKTI għandhom jiġu dekontaminati b'diżinfettant xieraq.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

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

EU/1/22/1648/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 ta' Mejju 2022
Data tal-aħħar tiġdid: 11 ta' Marzu 2024

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

XX/SSSS

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 EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOĠĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

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

Janssen Pharmaceuticals Inc.
1000 U.S. Route 202 South
Raritan, NJ, USA 08869

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

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
L-Olanda

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

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

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

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta PSURs kull 6 xhur.

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.

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

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

Programm ta' distribuzzjoni kontrollat u disponibbiltà ta' tocilizumab

Sabiex jitnaqqsu r-riskji ta' CRS (li jinkludu HLH) u newrotossicITÀ (li tinkludi ICANS u newrotossicITÀ oħra) li huma assoċjati mat-trattament b'CARVYKTI, l-MAH se jiżgura li ċ-ċentri li jqassmu CARVYKTI huma kwalifikati skont il-programm maqbul ta' distribuzzjoni kontrollata billi:

- jiżgura aċċess immedjat fuq is-sit ta' doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent qabel l-infużjoni ta' CARVYKTI. Iċ-ċentru kwalifikat tat-trattament għandu jkollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża ta' qabel. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, l-MAH se jiżgura li miżuri alternattivi xierqa għat-trattament ta' CRS minflok tocilizumab jkunu disponibbli fuq is-sit.

CARVYKTI se jiġi provdut biss lil ċentri li huma kwalifikati u biss jekk il-professjonist tal-kura tas-saħħa (HCP, Healthcare professional) involuti fit-trattament tal-pazjent ikun spicċa program ta' edukazzjoni tal-HCP.

Programm ta' edukazzjoni: Qabel ma' CARVYKTI ikun illonċjat f'kull Stat Membru, l-MAH irid jaqbel mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali dwar il-kontenut u l-format tal-materjali ta' edukazzjoni.

Programm ta' edukazzjoni tal-HCP

L-MAH irid jiżgura li f'kull Stat Membru fejn CARVYKTI tqiegħed fis-suq, kull HCP li huwa mistenni li jippresrivi, jqassam, u jagħti CARVYKTI għandu jiġi provdut bil-gwida:

- biex iżid l-għarfien ta' CRS (li jinkludi HLH) u newrotossicITÀ (li tinkludi ICANS u newrotossicITÀ oħra) u l-immonitorjar xieraq tiegħu, il-prevenzjoni, u l-immaniġġjar, u dan jinkludi l-importanza ta' disponibbiltà ta' tocilizumab on-site qabel mal-pazjent jiġi trattat.
- biex jiffaċilita l-pariri b'informazzjoni rilevanti lill-pazjent.
- dwar rappurtar ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi serji li huma assoċjati ma' CARVYKTI.
- qabel jittratta pazjent, irid jiżgura li tocilizumab huwa disponibbli fuq is-sit għal kull pazjent; fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, se jiżgura li miżuri alternattivi xierqa għat-trattament ta' CRS ikunu disponibbli fuq is-sit.

Taħriġ dwar l-immaniġġjar tal-prodott mediċinali:

L-MAH għandu jiżgura li l-HCPs kollha u l-impjegati l-oħra li huma involuti fit-trasport, hażna, il-proċess fejn il-prodott jinħall, preparazzjoni, jew immaniġġjar ta' CARVYKTI għandhom jiġu provduti t-taħriġ:

- biex iżid l-għarfien tar-riskju potenzjali u important ta' tnaqqis fil-vijabbiltà taċ-ċelluli minhabba immaniġġjar jew preparazzjoni tal-prodott mediċinali li mhux appropjat.
- biex jipprovdi gwida fuq il-prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel l-immaniġġjar jew l-għoti ta' CARVYKTI (iġifieri kif tiċċekkja l-prodott mediċinali qabel l-għoti, kif tholl, u kif tagħti).

Programm ta' edukazzjoni tal-pazjent

Biex jinforma u jispjega lill-pazjenti:

- ir-riskji ta' CRS (li jinkludu HLH) u newrotossicITÀ (li tinkludi ICANS u newrotossicITÀ oħra) assoċjati ma' CARVYKTI u biex iżid l-għarfien tas-sintomi li jeħtieġu attenzjoni medika immedjata.
- il-bżonn li jgħorru il-kard ta' twissija tal-pazjent f'kull hin u jaqsmuha ma kwalunkwe HCP li jkun qed jipprovdi kura (emerġenza inkluża) sabiex l-HCP jkun jista' jikkuntattja l-HCP li jkun qed jittratta l-CAR-T.

- **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 karatterizzati iktar is-sigurtà u l-effikaccja fit-tul ta' CARVYKTI fi hdan il-popolazzjoni ta' majeloma multipla indikata li rkadiet jew li ma weġbitx għat-trattament, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati tal-istudju ta' segwitu fit-tul għal parteċipanti li kienu trattati minn qabel b'ciltacabtagene autoleucel.	Ġunju 2043
Sabiex jiġu karatterizzati iktar is-sigurtà fit-tul ta' CARVYKTI fi hdan il-popolazzjoni ta' majeloma multipla indikata li rkadiet jew li ma weġbitx għat-trattament, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati tal-istudju ta' osservazzjoni tas-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni bbażat fuq registru.	Diċembru 2042
Sabiex jiġu karatterizzati iktar is-sigurtà fit-tul ta' CARVYKTI fi hdan il-popolazzjoni ta' majeloma multipla indikata li rkadiet jew li ma weġbitx għat-trattament, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati tal-istudju ta' osservazzjoni tas-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni bbażat fuq <i>data</i> tal-pazjenti mir-regjun tal-EU.	Diċembru 2042

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA (KRIJO KASETT)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CARVYKTI $3.2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ dispersjoni taċ-ċelluli għall-infużjoni.
ciltacabtagene autoleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)

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

Din il-medicina fiha ċelluli li joriginaw mill-bniedem.

Ċelluli T awtologi tal-bniedem li huma ġenetikament modifikati *ex vivo* bl-użu ta' vettur lentivirali li jenkwidja riċettur tal-antiġen kimeriku (CAR, chimeric antigen receptor) anti-BCMA.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Cryostor CS5 (fih dimethyl sulfoxide).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Dispersjoni għall-infużjoni

30 mL jew 70 mL ta' dispersjoni taċ-ċelluli f'kull borża.

Ara l-folja ta' informazzjoni tal-Lott.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Tirradjax.

TUŻAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.

Thawwadx.

Tkessaħx fil-frigġ.

Identifika b'mod xieraq ir-riċipjent intiz u l-prodott.

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

Użu ġol-vini.

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 u ttrasporta iffriżat (≤ -120 °C) fil-fażi ta' fwar tan-nitrogen likwidu.
Thollx il-prodott mediċinali sal-hin tal-użu.
Tergax tiffriża.

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

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

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

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

EU/1/22/1648/001

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

Lott:
Isem tal-Pazjent:
Data tat-twelid tal-Pazjent:
SEC:
ID tal-Borża:
ID tal-Ordni:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-gustifikazzjoni 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

CARVYKTI $3.2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ dispersjoni taċ-ċelluli għall-infużjoni.
ciltacabtagene 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
Isem tal-Pazjent:
Data tat-twelid tal-Pazjent:
SEC:
ID tal-Borża:
ID tal-Ordni:

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

30 mL jew 70 mL ta' dispersjoni taċ-ċelluli f'kull borża
Ara l-folja ta' informazzjoni tal-Lott.

6. OHRAJN

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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISKEDA TA' INFORMAZZJONI TAL-LOTT INKLUŻA MA' KULL KONSENJA GHAL PAZJENT WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CARVYKTI $3.2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ dispersjoni taċ-ċelluli għall-infużjoni.
ciltacabtagene autoleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)

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

Ċelluli T awtologi tal-bniedem li huma ġenetikament modifikati *ex vivo* bl-użu ta' vettur lentivirali li jenkwidja riċettur tal-antiġen kimeriku (CAR, chimeric antigen receptor) anti-BCMA.
Din il-mediċina fiha ċelluli ta' oriġini mill-bniedem.

3. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW L-UNITÀ, U DOŻA TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

	ID tal-Borża	Piż tal-Pazjent (kg)	Volum Totali (mL)	Doża tal-prodott għal kull borża

Krijo kasett wiehed tal-aluminju li fih borża tal-infużjoni sterili u ppakjata individwalment.

Id-doża fil-mira hija 0.75×10^6 ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR/kg ta' piż tal-ġisem (li ma taqbiżx 1×10^8 ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR).

Pazjenti ta' 100 kg u 'l isfel: $0.5 - 1 \times 10^6$ ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR/kg ta' piż tal-ġisem.
Pazjenti 'l fuq minn 100 kg: $0.5 - 1 \times 10^8$ ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR (mhux ibbażat fuq il-piż).

4. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu ġol-vini.

5. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ŻOMM DAN ID-DOKUMENT U ARA LI JKUN DISPONIBBLI META TIPPREPARA GĦALL-GĦOTI TA' CARVYKTI.

Għal użu awtologu biss.

Tirradjax.

TUŻAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.

Thawwadx.

Tkessaħx fil-frigġ.

Identifika b'mod xieraq ir-riċipjent intiz u l-prodott.

6. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen u ttrasporta ffrizāt (≤ -120 °C). Żomm il-borża tal-infużjoni fil-krijo kasett tal-aluminju sakemm tkun lesta biex tinħall u tingħata. Qabel il-proċess fejn jiġi maħlul, poġġi l-borża tal-infużjoni ġewwa borża tal-plastik li tista tissiġilla. Tneħħix is-siġill tal-borża sa wara li tkun inħallet. Ladarba tkun inħallet terġax tiffriża.

7. DATA TA' SKADENZA U INFORMAZZJONI OHRA SPEĊIFIKA GHALL-LOTT

Manufatturat minn:	
Data tal-manifattura:	
Data tal-iskadenza:	JJ/XXX/SSSS

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

Din il-medicina fiha ċelluli tal-bniedem tad-demem. Kull medicina li ma tkunx intużat jew skart li jibqa' wara l-użu għandhom jintremew kif jitolbu l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem.

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

INFORMAZZJONI DWAR IL-PAZJENT

Lott:

Isem tal-Pazjent:

Data tat-twelid tal-Pazjent:

SEC:

ID tal-Ordni:

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

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

EU/1/22/1648/001

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

CARVYKTI $3.2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ dispersjoni taċ-ċelluli għall-infużjoni ciltacabtagene autoleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)

▼ Din il- medicġna hi sugġett 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 tkun taf kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tingħata din il-medicġna peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- It-tabib jew l-infermier se jtik Kard ta' Twissija tal-Pazjent li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà dwar it-trattament b'CARVYKTI. Aqraha sew u segwi l-istruzzjonijiet fuqha.
- Ġorr miegħek il-Kard ta' Twissija t tal-Pazjent il-hin kollu u dejjem uriha lil kwalunkwe tabib jew infermier meta żżurhom jew jekk tmur l-isptar.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu CARVYKTI u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata CARVYKTI
3. Kif jingħata CARVYKTI
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen CARVYKTI
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu CARVYKTI u għal xiex jintuża

- CARVYKTI huwa tip ta' medicġna li jissegħħ "terapija taċ-ċelluli ġenetikament modifikati" li huwa magħmul speċjalment għalik miċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek stess, imsejħha ċelluli T.
- CARVYKTI huwa użat biex jittratta pazjenti adulti bil-kanċer tal-mudullun li jismu majeloma multipla. Huwa jingħata meta tal-inqas tip wieħed ieħor ta' trattament ma jkunx ħadem.

Kif jaħdem CARVYKTI

- Iċ-ċelluli bojod tad-demmm li jkunu ttieħdu mid-demmm tiegħek jġu modifikati fil-laboratorju biex titpogġa ġene li tippermettilhom jagħmlu proteina msejħha riċettur tal-antiġen kimeriku (CAR, chimeric antigen receptor).
- Il-CAR tista' tintrabat ma' proteina speċifika fuq il-wiċċ taċ-ċelluli tal-majeloma u b'hekk tippermetti ċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek jagħrfu u jattakkaw iċ-ċelluli tal-majeloma.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata CARVYKTI

M'għandekx tingħata CARVYKTI

- jekk inti allergiku għal kwalunkwe sustanza ta' din il-medicġna (imniżzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allergiku għal kwalunkwe sustanza fil-medicġni li se tingħata biex inaqqas in-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm fid-demmm tiegħek (terapija li tnaqqas il-limfoċiti) qabel it-trattament b'CARVYKTI (ara wkoll sezzjoni 3, Kif għandek tieħu CARVYKTI).

Jekk taħseb li tista' tkun allergiku, staqsi lit-tabib għal parir.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata CARVYKTI jekk għandek:

- problemi kurrenti jew fil-passat bis-sistema nervuza tiegħek – bħal aċċessjonijiet, puplesija, jew aggravar tat-telf ta' memorja
- kwalunkwe problema fil-pulmun, fil-qalb jew pressjoni tad-demmm (baxxa jew għolja)
- problemi fil-fwied jew fil-kliewi.
- sinjali jew sintomi ta' marda tat-trapjant kontra l-ospitant. Dan jigr meta ċelluli trapjantati jattakkaw lil ġismek, u jikkawżaw sintomi bħal raxx, dardir, rimettar, dijarea u demm fl-ippurgar.

Jekk kwalunkwe waħda minn ta' fuq tapplika għalik (jew m'intix żgur), kellem lit-tabib tiegħek qabel tingħata CARVYKTI.

Testijiet u verifiki

Qabel ma tingħata CARVYKTI it-tabib tiegħek se:

- jiċċekkja l-livelli taċ-ċelluli tad-demmm fid-demmm tiegħek
- jiċċekkja l-pulmun, il-qalb u l-pressjoni tad-demmm tiegħek
- jfittex sinjali ta' infezzjoni – xi infezzjoni se tkun trattata qabel ma tieħu CARVYKTI
- jiċċekkja jekk il-kanċer tiegħek hux qiegħed jiggrava
- jiċċekkja għal infezzjoni tal-epatite B, tal-epatite Ċ jew HIV
- jiċċekkja jekk kellekx tilqim fl-aħħar 6 ġimghat jew qed tippjana li tieħu waħda fil-ftit xhur li ġejjin

Wara t-trattament b'CARVYKTI it-tabib tiegħek se:

- jiċċekkja regolarment id-demmm tiegħek, peress li n-numru taċ-ċelluli tad-demmm u komponenti oħra fid-demmm jistgħu jonqsu.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok id-deni, tkexkix ta' bard jew kwalunkwe sinjal u sintomu ta' infezzjoni, qed thossok għajjen, jew għandek tbenġil jew ħruġ ta' demm.

Fittex effetti sekondarji serji

Hemm effetti sekondarji serji li għandek bżonn tavża dwarhom lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih u li jistgħu jeħtieġu li tikseb attenzjoni medika immedjata. Ara sezzjoni 4 taħt 'Effetti sekondarji serji'.

Tfal u adolexxenti

CARVYKTI m'għandux jintuza fi tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena minhabba li l-medicina ma ġietx studjata f'dan il-grupp ta' età u mhux magħruf jekk hijiex sigura u effettiva.

Medicini oħra u CARVYKTI

Qabel ma tingħata CARVYKTI għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar, jew tista' tieħu kwalunkwe medicina oħra.

B'mod partikulari, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu:

- medicini li jdghajfu s-sistema immuni tiegħek bħal kortikosteroidi.

Dawn il-medicini jistgħu jinterferixxu mal-effett ta' CARVYKTI

Tilqim u CARVYKTI

M'għandekx tingħata ċertu tilqim msejjah tilqim ħaj:

- Fis-6 ġimghat ta' qabel ma tingħata kors qasir ta' kimoterapija (msejha kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti) sabiex tipprepara ġismek għaċ-ċelluli ta' CARVYKTI.

- Wara t-trattament b'CARVYKTI sakemm is-sistema immuni tiegħek tkun qed tirkupra.

Għid 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 tircievi din il-medicina.

- Dan għaliex l-effetti ta' CARVYKTI f'nisa tqal jew li qed iredgħu mhumiex magħrufa.

- CARVYKTI jista' jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielda tiegħek jew lit-tifel/tifla tiegħek li qed titredda'.

Jekk inti tqila jew taħseb li hrigt tqila wara t-trattament b'CARVYKTI, kellew lit-tabib tiegħek minnufih.

Se jkollok tagħmel test tat-tqala qabel jibda t-trattament. CARVYKTI għandu jingħata biss jekk ir-riżultati juru li m'intix tqila.

Jekk hadt trattament b'CARVYKTI, għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek dwar kwalunkwe pjan li jkollok tqala fil-futur.

Sewqan u thaddim ta' magni

CARVYKTI jista' jaffettwa b'mod qawwi l-abilità tiegħek biex issuq jew thaddem magni billi jikkawża effetti sekondarji li jistgħu jagħmluk:

- thossok għajjen
- ikollok problemi ta' bilanċ u koordinazzjoni
- thossok konfuż, debboli u stordut.

Issuqx u thaddimx magni għal tal-inqas 8 ġimgħat wara li tkun hadt CARVYKTI u jekk dawn is-sintomi jirritornaw.

CARVYKTI fih dimethyl sulfoxide (DMSO) u kanamycin

Din il-medicina fiha DMSO (sustanza li tintuża biex tippreżerva ċelluli ffrizati) u jista' jkollha traċċi ta' kanamycin (antibijotiku aminoglycoside), li t-tnejn li huma jistgħu xi kultant jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. It-tabib tiegħek se jimmonitorja għal kwalunkwe sinjal ta' reazzjoni allergika possibbli.

3. Kif jingħata CARVYKTI

CARVYKTI se jingħatalek dejjem minn professjonist tal-kura tas-saħħa f'ċentru kwalifikat ta' trattament.

Ghemil ta' CARVYKTI miċ-ċelluli tad-demmm tiegħek stess

CARVYKTI huwa magħmul miċ-ċelluli tad-demmm tiegħek stess. Iċ-ċelluli tad-demmm tiegħek se jiġu miġbura mingħandek biex tiġi ppreparata l-medicina tiegħek.

- It-tabib tiegħek se jiehu ffit mid-demmm tiegħek bl-użu ta' kateter (tubu) imqiegħed ġol-vina tiegħek.
- Ffit miċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek se jiġu separati mid-demmm tiegħek – il-bqija tad-demmm tiegħek se jiġi rritornat fil-vina tiegħek. Dan il-proċess jissejjaħ 'lewkaferezi'.
- Dan il-proċess jista' jiehu minn 3 sa 6 sigħat u jista' jkollu bżonn ikun ripetut.
- Iċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek se jiġu miġbura liċ-ċentru ta' manifattura fejn se jiġu modifikati biex jagħmu CARVYKTI. Dan il-proċess jiehu madwar 4 ġimgħat.
- Sakemm CARVYKTI jkun magħmul inti tista' tiehu medicini oħra biex titratta l-majeloma multipla. Dan sabiex ma tmurx għall-aġar.

Medicini oħra li se tingħata qabel CARVYKTI

Ffit ġranet qabel - se tingħata trattament jissejjaħ "terapija li tnaqqas il-limfoċiti" biex tipprepara ġismek biex jirċievi CARVYKTI. Dan it-trattament inaqqas in-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm tiegħek, sabiex iċ-ċelluli bojod tad-demmm modifikati ġenetikament go CARVYKTI jkunu jistgħu jikbru fin-numri meta jkunu rritornati f'ġismek.

30 sa 60 minuta qabel - tista' tingħata medicini oħra. Dawn jistgħu jinkludu:

- Medicini antiistaminiċi għal reazzjoni allergika - bħal diphenhydramine
- medicini għad-deni - bħal paracetamol.

It-tabib jew l-infermier tiegħek se jiċċekkjaw bir-reqqa li t-trattament b'CARVYKTI li tkun mogħti huwa miċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek stess.

Kif se tingħata CARVYKTI

CARVYKTI huwa trattament ta' darba. Mhux se jerġa jingħatalek.

- It-tabib jew l-infermier tiegħek se jtik CARVYKTI bi dripp ġol-vina tiegħek. Din hija msejħa 'infużjoni ġol-vini' u ssoltu hija ta' inqas minn 60 minuta. CARVYKTI huwa verżjoni modifikata ġenetikament taċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek.
- Il-professionist tal-kura tas-saħħa tiegħek li qed jimmaniġġja CARVYKTI se jiehu prekawzjonijiet xierqa biex jipprevjeni ċ-ċans ta' trasferiment ta' mard infettiv.
- Huma se jimxu wkoll ma' linji gwida lokali biex inadddu u jarmu kwalunkwe materjal li ġie f'kuntatt ma' CARVYKTI.

Wara li tingħata CARVYKTI

- Ippjana li toqgħod viċin l-isptar fejn ġejt trattat għal tal-inqas 4 ġimgħat wara li tkun mogħti CARVYKTI.
 - Inti se jkollok bżonn tirritorna l-isptar kuljum għal tal-inqas 14-il jum wara li tkun mogħti CARVYKTI. Dan sabiex it-tabib tiegħek jkun jista' jiċċekkja jekk it-trattament tiegħek hux qiegħed jaħdem u jittrattak jekk ikollok kwalunkwe effett sekondarju. Jekk tiżviluppa effetti sekondarji serji, jista' jkollok bżonn toqgħod l-isptar sakemm l-effetti sekondarji tiegħek jkunu taħt kontroll u jkun sigur għalik li titlaq.
 - Jekk tiflew kwalunkwe appuntament, ċempel lit-tabib jew liċ-ċentru kwalifikat tat-trattament malajr kemm jista' jkun biex tagħmel appuntament ġdid.
- Se tkun mitlub tirreġistra f'reġistru għal tal-inqas 15-il sena sabiex tiġi mmonitorjata s-saħħa tiegħek u tifhem aħjar l-effetti fit-tul ta' CARVYKTI.
- Meta CARVYKTI jkun fid-demmm tiegħek dan jista' jikkawża xi testijiet kummerċjali tal-HIV biex ituk riżultat pożittiv tal-HIV li mhux korrett anke jekk inti tista' tkun negattiv għall-HIV.
- Tagħmilx donazzjonijiet tad-demmm, tal-organi, tat-tessuti u taċ-ċelluli għal transplantazzjoni wara li tkun haċt CARVYKTI.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

CARVYKTI tista' tikkawża effetti sekondarji li jistgħu jkunu serji jew ta' periklu għall-ħajja.

Effetti sekondarji serji

Ikseb għajnuna medika minnufih jekk ikollok kwalunkwe wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin li jistgħu jkunu qawwijin u fatali.

- Reazzjoni immuni serja magħrufa bħala 'sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina' (CRS, cytokine release syndrome), xi sinjali jinkludu:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10):

- tkexkix ta' bard, deni (38 °C jew oghla).
 - taħbit tal-qalb mghaġġel, diffikultà biex tieħu nifs
 - pressjoni baxxa tad-demmm li jista' jġieghlek thossok stordut jew lightheaded.
- Effetti fuq is-sistema nervuża tiegħek, bis-sintomi li jistgħu jsehħu granet jew ġimgħat wara li tirċievi l-infużjoni, u jistgħu inizjalment ikunu sottili. Xi ftit minn dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni immuni serja msejħa 'sindrome ta' newrotossicità assoċjata ma' ċelluli effettur immuni' (ICANS - immune effector cell associated neurotoxicity syndrome) jew jistgħu jkunu sinjali u sintomi ta' parkinsoniżmu:

Komuni hafna (tista' taffettwa iktar minn persuna 1 minn kull 10):

- thossok konfuż,
- inqas alert, diżorjentat, anzjuż, telf ta' memorja,
- diffikultà biex titkellem jew tgedwed,
- tiċċaqlaq iktar bil-mod, tibdil fil-kitba

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- telf ta' koordinazzjoni, b'effett fuq il-moviment u l-bilanċ,
- diffikultà biex taqra, tikteb u tifhem il-kliem,
- tibdil fil-personalità, li jistgħu jinkludu li titkellem inqas, diżinterest fl-attivitajiet u espressjoni tal-wiċċ imnaqqsa

- CARVYKTI jista' jżid ir-riskju ta' infezzjonijiet ta' periklu għall-ħajja li jistgħu jwasslu għall-mewt.

Jekk tinnota kwalunke effett sekondarju minn ta' hawn fuq, ikseb għajjnuna medika minnufih.

Effetti sekondarji ohra

Effetti sekondarji ohra huma mnizzla hawn taht. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn l-effetti sekondarji.

Komuni hafna (tista' taffettwa iktar minn persuna 1 minn kull 10):

- infezzjoni fl-immieher, fis-sinuses jew fil-gerżuma (riħ)
- infezzjoni batterjali
- sola, jkollok qtugħ ta' nifs
- pnemonja (infezzjoni fil-pulmun)
- infezzjoni virali
- uġiġħ ta' ras
- problemi fl-irqad
- uġiġħ, li jinkludi uġiġħ tal-muskoli u l-ġogi
- nefha kkawżata minn zieda tal-fluwidu fil-ġisem
- thossok għajjen hafna
- dardir (thossok imdardar), nuqqas t'aptit, stitikezza, rimettar, dijarea
- problemi mal-moviment u dan jinkludi spasmi tal-muskoli, issikkar tal-muskoli
- ħsara fin-nervituri li tista' tikkawża tnefnim, tittarrax, uġiġħ jew telf ta' sensazzjoni tal-uġiġħ
- livelli baxxi ta' antikorpi msejha immunoglobulini fid-demmm – li jistgħu jwasslu għal infezzjonijiet
- livell baxx ta' ossiġnu fid-demmm li jikkawża qtugħ ta' nifs, sola, uġiġħ ta' ras, u konfużjoni
- zieda fil-pressjoni tad-demmm
- ħruġ ta' demmm, li jista' jkun sever, imsejjah 'emorraġija'
- testijiet tad-demmm abnormali li jindikaw:
 - numru baxx taċ-ċelluli bojod tad-demmm (li jinkludu newtrofili u limfoċiti)
 - livelli baxxi ta' 'plejtlits' (ċelluli li jgħinu lid-demmm jagħqad) u ċelluli ħomor tad-demmm
 - livelli baxxi ta' calcium, sodium, potassium, magnesium, phosphate fid-demmm
 - livelli baxxi ta' 'albumin', li hija tip ta' proteina fid-demmm
 - problemi fit-tagħqid tad-demmm
 - livelli miżjuda ta' proteina msejha 'ferritin' fid-demmm
 - livelli miżjuda ta' enzimi fid-demmm imsejha 'gamma-glutamyltransferase' u 'transaminases'

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtrofili), li jista' jseħħ b'infezzjoni u deni
- gastroenterite (infjammazzjoni fl-istonku u l-imsaren)
- uġiġħ fl-istonku
- infezzjoni fil-passaġġ tal-urina
- infezzjoni fungali

- zieda fin-numru ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demm (limfoċiti)
- infezzjoni qawwija fil-ġisem kollu (sepsis)
- falliment tal-kliewi
- taħbit tal-qalb abnormali
- reazzjoni immuni serja li tinvolvi ċ-ċelluli tad-demm - tista twassal għal fwied u milsa mkabbra, msejha 'haemophagocytic lymphohistiocytosis'
- kondizzjoni serja fejn il-fluwidu jnixxi barra mill-kanali tad-demm fit-tessuti tal-ġisem imsejha 'sindrome ta' tnixxija kapillari'
- zieda fil-livelli ta' enzimi fid-demm imsejha 'alkaline phosphatase'
- tregħid fil-muskoli
- dgħufija ħafifa tal-muskoli kkawżata minn ħsara fin-nervituri
- konfużjoni qawwija
- tittarrax fil-wiċċ, diffikultà biex iċċaqlaq il-muskoli tal-wiċċ u tal-għajnejn
- livell għoli ta' 'bilirubin' fid-demm
- embolu fid-demm
- raxx tal-ġilda
- zieda fil-livell ta' proteina msejha 'C-reactive protein' fid-demm li tista' tindika infezzjoni jew infjammazzjoni

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- tnemnim, tittarrax u wġiġh tal-idejn u s-saqajn, diffikultà biex timxi, dgħufija tar-riġel u/jew driegħ, u diffikultà biex tieħu nifs

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok kwalunkwe effett sekondarju mniżżel hawn fuq. Tippruvax tittratta is-sintomi tiegħek b'mediċini oħra li għandek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen CARVYKTI

It-tagħrif li jmiss huwa intenzjonat għat-tobba biss.

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

Aħżen iffriżat fi stat ta' fwar tan-nitroġenu likwidu (≤ -120 °C) sakemm jiġi maħlul mis-silġ għall-użu. Terġax tiffriża.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih CARVYKTI

Is-sustanza attiva hi ciltacabtagene autoleucel.

Kull borża tal-infużjoni ta' CARVYKTI fiha ciltacabtagene autoleucel dispersjoni taċ-ċelluli li fiha 3.2×10^6 sa 1×10^8 ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR sospiżi f'soluzzjoni krijopreservattiva. Borża tal-infużjoni fiha 30 mL jew 70 mL ta' dispersjoni għall-infużjoni.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma soluzzjoni (Cryostor CS5) li hija użata biex tippreserva iċ-ċelluli ffriżati (ara sezzjoni 2, CARVYKTI fih DMSO u kanamycin).

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

Kif jidher CARVYKTI u l-kontenut tal-pakkett

CARVYKTI huwa dispersjoni taċ-ċelluli għall-infużjoni minn bla kulur għal abjad, li jinkludi sfumaturi ta' abjad, isfar, u roża, ta' 30 mL jew 70 mL, li huma supplixxuti f' borża tal-infużjoni jew ta' 50 mL jew ta' 250 mL rispettivament, kull wieħed individwali ppakkjat f'krijo kasett tal-aluminju.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

Manifattur

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
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

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' XX/SSSS.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

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

CARVYKTI m'għandux ikun irradjat għax l-irradjar jista' jġib il-prodott mediċinali inattiv.

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

CARVYKTI għandu jiġi ttrasportat fil-facilità f'kontenituri magħluqa, rezistenti għall-ksur u rezistenti għat-tnixxija.

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tad-demem tal-bniedem. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li qed jimmaniġġjaw CARVYKTI għandhom jieħdu prekawzjonijiet xierqa (jilbsu ingwanti, ilbies protettiv u protezzjoni għall-ġhajnejn) sabiex tiġi evitata trasmissjoni potenzjali ta' mard infettiv. CARVYKTI jrid jibqa' $\leq -120^{\circ}\text{C}$ f'kull hin, sakemm il-kontenut tal-borża jiġi maħlul għall-infuzjoni.

Preparazzjoni qabel l-ġhoti

Il-hin ta' meta CARVYKTI jinħall u l-hin tal-infuzjoni jridu jkunu koordinati, il-hin tal-infuzjoni jrid ikun ikkonfermat minn qabel, u l-hin tal-bidu tal-proċess biex jinħall irid ikun aġġustat sabiex CARVYKTI jkun disponibbli għall-infuzjoni meta l-pazjent ikun lest. Il-prodott mediċinali jrid jinghata mall-ewwel wara li jinħall u l-infuzjoni trid tkun kompluta fi żmien 2.5 sigħat minn meta jkun inħall.

- Qabel il-preparazzjoni ta' CARVYKTI, l-identità tal-pazjent għandha tkun ikkonfermata billi tqabbel l-identità tal-pazjent mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-krijo kasett ta' CARVYKTI u l-Folja ta' Informazzjoni tal-Lott. Il-borża tal-infuzjoni ta' CARVYKTI m'għandhiex titneħħa mill-krijo kasett jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent ma taqbilx mal-pazjent intenzjonat.
- Ladarba l-identifikazzjoni tal-pazjent tkun ikkonfermata, il-borża tal-infuzjoni ta' CARVYKTI għandha titneħħa mill-krijo kasett.
- Qabel u wara li l-prodott jiġi maħlul, il-borża tal-infuzjoni għandha tiġi spezzjonata għal xi ksur fl-integrità tal-kontenitur bħal ksur jew xquq. Tagħtix jekk il-borża hija compromessa u kkuntattja lil **Janssen-Cilag International NV**.

Tahlil mis-silġ

- Il-borża tal-infuzjoni għandha titpoġġa gewwa borża tal-plastik li tista tissiġilla qabel il-proċess fejn jiġi maħlul.
- CARVYKTI għandu jiġi maħlul f' $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ bl-użu jew ta' banju tal-ilma jew apparat li jholl fix-xott sakemm ma jkun hemm l-ebda silġ viżibbli fil-borża tal-infuzjoni. Il-hin total mill-bidu tal-proċess biex jinħall sakemm il-proċess li jinħall jiġi komplut m'għandux ikun ta' iktar minn 15-il minuta.
- Il-borża tal-infuzjoni għandha titneħħa mill-borża tal-plastik li tista' tissiġilla u tiġi xxuttata. Il-kontenuti tal-borża tal-infuzjoni għandhom jithalltu bil-mod biex iċ-ċapep tal-materjal ċellulari jiġu dispersi. Jekk iċ-ċapep tal-materjal ċellulari jibqgħu viżibbli, il-kontenuti tal-borża għandhom jibqgħu jithalltu bil-mod. Ċapep żgħar tal-materjal ċellulari għandhom jiġu dispersi b'tahlit manwali bil-mod. CARVYKTI m'għandux ikun iffiltrat minn qabel go kontenitur differenti, mahsul, spinnjat 'l isfel, u/jew sospiż mill-ġdid go midja ġdida qabel l-infuzjoni.
- Ladarba jkun inħall, il-prodott mediċinali m'għandux jerġa jiġi ffrizat jew imkessaħ fi friġġ.

Ġhoti

- CARVYKTI huwa għall-użu awtologu ta' darba biss.
- Qabel l-infuzjoni u waqt il-perjodu tal-irkupru, iżgura li tocilizumab u l-apparat tal-emergenza jkunu disponibbli għall-użu. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, assigura li miżuri alternattivi xierqa għat-trattament ta' CRS minflok tocilizumab jkunu disponibbli fuq is-sit.
- Ikkonferma l-identità tal-pazjent mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-borża tal-infuzjoni ta' CARVYKTI u l-Folja ta' Informazzjoni tal-Lott. Tagħmilx infuzjoni b'CARVYKTI jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika tal-pazjent ma taqbilx mal-pazjent intenzjonat.
- Ladarba jkunu nħallu, il-kontenuti kollha tal-borża ta' CARVYKTI għandhom jiġu mogħtija b'infuzjoni ġol-vini fi żmien 2.5 sigħat f'temperatura ambjentali (20°C sa 25°C), bl-użu tas-settijiet tal-infuzjoni b'filtru in-line. L-infuzjoni ssoltu ddum inqas minn 60 minuta.
- TUZAX filtru li jnaqqas il-limfoċiti.
- Ħallat bil-mod il-kontenuti tal-borża waqt l-infuzjoni b'CARVYKTI biex iċ-ċapep taċ-ċellulari jiġu dispersi.

- Wara li l-kontenut kollu tal-borża tal-prodott jkun infuż, ifflaxxa il-linja tal-ġhoti, bil-filtru in-line inkluż, b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni biex tiżgura li l-prodott mediċinali kollu jkun imwassal.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Prodott mediċinali mhux użat u l-materjal kollu li ġie f'kuntatt ma' CARVYKTI (skart solidu u likwidu) għandu jiġi ttrattat u mormi bħala skart potenzjalment infettiv f'konformità mal-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.

Miżuri li għandhom jittieħdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

F'każ ta' esponiment aċċidentali għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem. Is-superfiċji tax-xogħol u materjali li potenzjalment ġew f'kuntatt ma' CARVYKTI għandhom jiġu dekontaminati b'diżinfettant xieraq.

ANNEX IV

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

Konkluzjonijiet ipprezentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

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

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