

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1,0 \times 10^8$ клетки инфузионна дисперсия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

CARVYKTI (цилтакабтаген автолевцел (ciltacabtagene autoleucel)) е генетично модифициран автоложен клетъчен продукт, съдържащ Т клетки, трансдуцирани *ex vivo* с помощта на репликационно некомпетентен лентивирусен вектор, кодиращ химерен антигенен рецептор (chimeric antigen receptor, CAR), който разпознава анти-В клетъчния матурационен антиген (B cell maturation antigen, BCMA), включващ две антители с единичен домейн, свързани с 4-1BB костимулиращ домейн и CD3-зета сигнален домейн.

2.2 Качествен и количествен състав

Всеки специфичен за пациента инфузионен сак с CARVYKTI съдържа цилтакабтаген автолевцел в зависимост от партидата концентрация на автоложни Т клетки, генетично модифицирани така, че да експресират анти-BCMA химерен антигенен рецептор (CAR-положителни жизнеспособни Т клетки) (вж. точка 4.2). Лекарственият продукт е опакован в един инфузионен сак, съдържащ инфузионна клетъчна дисперсия от $3,2 \times 10^6$ до $1,0 \times 10^8$ CAR-положителни жизнеспособни Т клетки, суспендирани в криоконсервиращ разтвор.

Един инфузионен сак съдържа 30 ml или 70 ml инфузионна дисперсия.

Клетъчният състав и крайният клетъчен брой зависят от телесното тегло на пациента и варират при партидата за всеки пациент. Освен Т клетки, може да има клетки естествени убийци (Natural Killer, NK).

Количествената информация за лекарствения продукт, включваща общата концентрация жизнеспособни клетки, обема на дисперсията и общия брой CAR+ клетки на сак и доставената доза, е представена в информационния лист на партидата, включен в криокасетата, използвана за транспортиране на CARVYKTI.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка доза CARVYKTI съдържа 0,05 ml диметил сулфоксид (DMSO) на ml и остатъчни количества канамицин (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионна дисперсия

Безцветна до бяла дисперсия с жълти и розови нюанси.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

CARVYKTI е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом, които са получили най-малко три предходни терапии, включващи имуномодулиращо средство, протеазомен инхибитор и анти-CD38 антитяло, и са получили прогресия на заболяването по време на последната терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

CARVYKTI трябва да се прилага в квалифициран център за лечение.

Терапията трябва да се започва по указания и под наблюдението на медицински специалист с опит в лечението на хематологични злокачествени заболявания и обучен за прилагането и лечението на пациенти с CARVYKTI.

Преди инфузията квалифицираният център за лечение трябва да разполага с най-малко 1 доза тоцилизумаб за употреба в случай на синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS) с достъп до допълнителна доза в рамките на 8 часа от всяка предходна доза (вж. точка 4.4). В случай на извънредна ситуация, когато няма наличност на тоцилизумаб поради недостиг, описан в каталога за липсващи продукти на Европейската агенция по лекарствата, преди инфузията трябва да са на разположение подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS вместо тоцилизумаб.

Преди инфузията и по време на възстановителния период трябва да има на разположение апаратура за спешна помощ.

Дозировка

CARVYKTI е предназначен за автоложно приложение (вж. точка 4.4).

Лечението се състои от една доза за инфузия, съдържаща дисперсия на CAR-положителни жизнеспособни Т клетки в един инфузионен сак.

Таргетната доза е $0,75 \times 10^6$ CAR-положителни жизнеспособни Т клетки на kg телесно тегло (не надхвърляща $1,0 \times 10^8$ CAR-положителни жизнеспособни Т клетки).

Пациенти с тегло 100 kg и по-ниско: $0,5 - 1,0 \times 10^6$ CAR-положителни жизнеспособни Т клетки на kg телесно тегло.

Пациенти с тегло над 100 kg: $0,5 - 1,0 \times 10^8$ CAR-положителни жизнеспособни Т клетки (не се базира на телесното тегло).

Вижте придружаващия информационен лист на партидата (LIS) за допълнителна информация, отнасяща се до дозата.

Мостова (bridging) терапия

Преди инфузия на CARVYKTI помислете за мостова терапия по избор на предписващия лекар за намаляване на туморния товар или стабилизиране на заболяването (вж. точка 4.4).

Предварително лечение (схема на лечение за лимфоцитно изчерпване)

Схемата на лечение за лимфоцитно изчерпване трябва да се отложи, ако някой пациент има сериозни нежелани реакции от предшестващите мостови терапии (включително клинично значима активна инфекция, сърдечна токсичност и белодробна токсичност) (вж. точка 5.1).

Наличието на CARVYKTI трябва да бъде потвърдено преди започване на схемата на лечение за лимфоцитно изчерпване.

Схема на лечение за лимфоцитно изчерпване, състояща се от циклофосфамид 300 mg/m^2 интравенозно и флударабин 30 mg/m^2 интравенозно, трябва да се прилага всеки ден в продължение на 3 дни. Инфузията на CARVYKTI трябва да се приложи 5 до 7 дни след започване на схемата на лечение за лимфоцитно изчерпване. Ако отзвучаването на токсичността, дължаща се на схемата на лечение за лимфоцитно изчерпване, до степен 1 или

по-ниска продължи повече от 14 дни, като по този начин се забави приложението на CARVYKTI, схемата на лечение за лимфоцитно изчерпване трябва да се приложи отново след най-малко 21 дни след първата доза на първата схема на лечение за лимфоцитно изчерпване. За измененията на дозата на циклофосфамид и флударабин вижте съответните Кратки характеристики на продукта на циклофосфамид и флударабин.

Премедикация

Следните лекарства трябва да се приложат на всички пациенти 30 до 60 минути преди инфузия на CARVYKTI:

- Антипиретик (парацетамол 650 до 1 000 mg перорално или интравенозно).
- Антихистамин (дифенхидрамин 25 до 50 mg или еквивалент перорално или интравенозно).

Профилактичната употреба на системни кортикостероиди трябва да се избягва, тъй като може да повлияе върху действието на CARVYKTI.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години.

Пациенти, серопозитивни за вируса на хепатит В (HBV), вируса на хепатит С (HCV) или човешкия имунодефицитен вирус (HIV)

Понастоящем липсва опит в производството на CARVYKTI за пациенти с положителен тест за HIV, активен HBV или активен HCV. Преди вземането на клетки за производство на продукта трябва да се извърши скрининг за HBV, HCV и HIV и други инфекциозни агенти.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на CARVYKTI при деца на възраст под 18 години не са установени.

Липсват данни.

Начин на приложение

CARVYKTI е само за интравенозно приложение.

НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.

Подготовка на CARVYKTI за инфузия

Преди инфузията и по време на възстановителния период трябва да се осигури наличието на тоцилизумаб и оборудване за спешна помощ, или подходящи алтернативни мерки в случай на извънредна ситуация, когато няма наличност на тоцилизумаб поради недостиг, описан в каталога за липсващи продукти на Европейската агенция по лекарствата.

Преди инфузията трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съответства на уникалната информация за пациента върху криокасетата на CARVYKTI, инфузионния сак и в информационния лист на партидата (вж. точка 4.4).

Лекарственият продукт не трябва да се размразява, докато няма готовност за употреба. Времето за размразяване на CARVYKTI и за инфузия трябва да се координира. Времето за инфузия трябва да се потвърди предварително и времето за започване на размразяването трябва да се адаптира така, че CARVYKTI да бъде на разположение за инфузия, когато пациентът е готов. Лекарственият продукт трябва да се приложи незабавно след размразяване и инфузията трябва да се завърши в рамките на 2,5 часа от размразяването.

За подробни указания относно подготовката, приложението, предприемането на мерки в случай на случаен контакт и изхвърлянето на CARVYKTI вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Трябва да се вземат предвид противопоказанията за химиотерапията за лимфоцитно изчерпване и поддържащата терапия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Трябва да се приложат изискванията за проследимост на базираните на клетки лекарствени продукти за модерна терапия. За да се осигури проследимост, името на лекарствения продукт, партидният номер и името на лекувания пациент трябва да се съхраняват за период от 30 години след датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт.

Общи положения

Автоложна употреба

CARVYKTI е предназначен само за автоложна употреба и при никакви обстоятелства не трябва да се прилага на други пациенти. CARVYKTI не трябва да се влива, ако информацията върху етикетите на продукта и информационния лист на партидата не съответстват на самоличността на пациента.

Клинична оценка преди инфузия на CARVYKTI

Инфузията на CARVYKTI трябва да се отложи, ако даден пациент има някои от следните състояния:

- клинично значима активна инфекция,
- нехематологична токсичност на циклофосфамид и флударабин степен ≥ 3 при схема на лечение за лимфоцитно изчерпване, с изключение на гадене, повръщане, диария или запек степен 3. Инфузията на CARVYKTI трябва да се отложи до отзвучаване на тези събития до степен ≤ 1 ,
- активна болест на присадката спрямо гостоприемника.

Има вероятност пациентите с активно значимо заболяване на централната нервна система (ЦНС) или с минала анамнеза за такова заболяване или пациентите с намалена бъбречна, чернодробна, белодробна или сърдечна функция да бъдат по-чувствителни към последствията от описаните по-долу нежелани реакции и да се нуждаят от специално внимание. Липсва опит с употребата на CARVYKTI при пациенти със засягане на ЦНС от миелом и други съществуващи клинично значими заболявания на ЦНС.

Ефикасността/безопасността на CARVYKTI при пациенти с предходна експозиция на други анти-BCMA лечения, са неизвестни.

Съществуват ограничени данни относно ефикасността/безопасността на CARVYKTI при повторно лекувани пациенти.

Проследяване след инфузия

Пациентите трябва да да се проследяват всеки ден в продължение на 14 дни след инфузията на CARVYKTI в квалифициран център за лечение, а след това периодично за още 2 седмици след инфузията на CARVYKTI за признаци и симптоми на CRS, неврологични събития и други прояви на токсичност (вж. точка 4.4).

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да останат в близост до квалифицирано лечебно заведение за най-малко 4 седмици след инфузията.

Синдром на освобождаване на цитокини

След инфузия на CARVYKTI може да настъпи синдром на освобождаване на цитокини, включително летални или животозастрашаващи реакции.

Почти всички пациенти получават CRS след инфузия на CARVYKTI, като повечето от тези събития са степен 1 или степен 2 (вж. точка 4.8). Медианата на времето от инфузията на

CARVYKTI (Ден 1) до появата на CRS е 7 дни (диапазон: 1 до 12 дни). При приблизително 90% от пациентите началото на CRS е след Ден 3 от получаване на инфузията на CARVYKTI.

В почти всички случаи продължителността на CRS варира от 1 до 14 дни (медиана на продължителността 4 дни). При 89% от пациентите продължителността на CRS е ≤ 7 дни.

Клиничните признаци и симптоми на CRS могат да включват, но без да се ограничават до повишена температура (със или без втрисане), студени тръпки, хипотония, хипоксия и повишени чернодробни ензими. Потенциално животозастрашаващите усложнения на CRS могат да включват сърдечна дисфункция, неврологична токсичност и хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH). Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на тези събития, включително повишена температура. Рисковите фактори за тежък CRS включват висок туморен товар преди инфузията, активна инфекция и ранна поява на повишена температура или персистираща повишена температура след 24 часа симптоматично лечение.

Инфузията на CARVYKTI трябва да се отложи, ако пациентът има неотзвучали сериозни нежелани реакции от предходната терапия за лимфоцитно изчерпване или мостовата терапия (включително сърдечна токсичност и белодробна токсичност), бърза прогресия на заболяването и клинично значима активна инфекция (вж. точка 4.2). Преди инфузия на CARVYKTI трябва да се приложи подходящо профилактично и терапевтично лечение на инфекциите, като трябва да се осигури пълно отзвучаване на всяка активна инфекция. Инфекции могат да възникнат и едновременно със CRS и да повишат риска от летално събитие.

Преди инфузията трябва да се осигури наличието на поне една доза тоцилизумаб за употреба в случай на CRS. Квалифицираният център за лечение трябва да има достъп до една допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа от всяка предходна доза. В случай на извънредна ситуация, когато няма наличност на тоцилизумаб поради недостиг, описан в каталога за липсващи продукти на Европейската агенция по лекарствата, центърът на лечение трябва да има достъп до подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS вместо тоцилизумаб. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на CRS всеки ден в продължение на 14 дни след инфузията на CARVYKTI в квалифициран център за лечение и периодически след това за още две допълнителни седмици след инфузията на CARVYKTI.

Пациентите трябва да се съветват да потърсят незабавно медицинска помощ при поява на признаци или симптоми на CRS по всяко време. При първи признаци на CRS пациентът трябва незабавно да се оцени за хоспитализация и трябва да се започне лечение с поддържащи грижи и тоцилизумаб или тоцилизумаб и кортикостероиди, както е показано в Таблица 1 по-долу.

При пациенти с тежък или неповлияващ се CRS трябва да се обмисли оценка за HLH. При пациенти с висок туморен товар преди инфузията, ранна поява на повишена температура или персистираща повишена температура след 24 часа трябва да се обмисли ранно приложение на тоцилизумаб. Употребата на миелоидни растежни фактори, особено гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF), трябва да се избягва по време на CRS. При пациенти с висок туморен товар помислете за намаляване на изходния болестен товар с мостова терапия преди инфузия на CARVYKTI (вж. точка 4.2).

Овластяване на синдрома на освобождаване на цитокини, свързан с CARVYKTI

Ако има съмнение за CRS, лекувайте според препоръките в Таблица 1. Трябва да се прилага поддържащо лечение за CRS (включващо, но без да се ограничава до антипиретици, поддържане с i.v. разтвори, вазопресори, допълнителен кислород и др.) според нуждите. Трябва да се имат предвид лабораторни изследвания за проследяване за дисеминирана вътресъдова коагулация, проследяване на хематологичните показатели, както и на белодробната, сърдечната, бъбречната и чернодробната функция. При пациенти, които развиват високостепенен CRS и HLH, които остават тежки или животозастрашаващи след предходно приложение на тоцилизумаб и кортикостероиди, могат да се имат предвид други моноклонални

антитела, таргетиращи цитокините (например, анти-IL1 и/или анти-TNF α), или терапия, насочена към намаляване и елиминиране на CAR-T клетките.

Таблица 1: Овладяване на синдром на освобождаване на цитокини с тоцилизумаб и кортикостероиди

Степен	Симптоми	Тоцилизумаб ^а	Кортикостероиди ^б
Степен 1	Температура $\geq 38^{\circ} \text{C}^{\text{б}}$	Може да се обмисли	N/A
Степен 2	Температура $\geq 38^{\circ} \text{C}^{\text{б}}$ с: хипотония, повлияваща се от интравенозни разтвори и не налагаща вазопресори, или нужда от кислород през назална ниско поточна канюла ^б или безконтактно чрез „blow-by“ метод	Приложете тоцилизумаб ^б 8 mg/kg интравенозно в продължение на 1 час (да не се превишават 800 mg). Повтаряйте тоцилизумаб според нуждите на всеки 8 часа, ако не се повлиява от интравенозни разтвори или увеличаване на допълнителния кислород. Ограничете до максимално 3 дози за период от 24 часа; максимално общо 4 дози.	Лекувайте според указанията по-долу, ако липсва подобрение в рамките на 24 часа от започване на тоцилизумаб.
Степен 3	Температура $\geq 38^{\circ} \text{C}^{\text{б}}$ с: хипотония, налагаща прилагането на един вазопресор със или без вазопресин, или нужда от кислород през назална ниско поточна канюла ^б , маска, нереверсивна маска, или маска Вентури	Приложете тоцилизумаб 8 mg/kg интравенозно в продължение на 1 час (да не се превишава 800 mg). Повтаряйте тоцилизумаб според нуждитена всеки 8 часа, ако не се повлиява от интравенозни разтвори или увеличаване на допълнителния кислород. Ограничете до максимално 3 дози за период от 24 часа; максимално общо 4 дози.	Ако няма подобрение, приложете метилпреднизолон 1 mg/kg интравенозно два пъти дневно или еквивалент дексаметазон (напр. 10 mg интравенозно на всеки 6 часа). Продължете приложението на кортикостероидите, докато събитието отзвучи до степен 1 или по-малка, след това намалявайте постепенно дозата в продължение на 3 дни.

Степен 4	Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{б}}$ с: хипотония, налагаща приложението на няколко вазопресора (с изкл. на вазопресин), или нужда от кислород с положително налягане (напр. СРАР, ViРАР, интубация и механична вентилация)	Приложете тоцилизумаб 8 mg/kg интравенозно в продължение на 1 час (да не се превишават 800 mg). Повтаряйте тоцилизумаб според нуждите на всеки 8 часа, ако не се повлиява от интравенозни разтвори или увеличаване на допълнителния кислород. Ограничете до максимално 3 дози за период от 24 часа; максимално общо 4 дози.	Както по-горе или приложете метилпреднизолон 1 000 mg интравенозно на ден в продължение на 3 дни по преценка на лекаря. Ако няма подобрение или ако състоянието се влоши, помислете за други имunosупресори ^б
----------	--	---	---

Бележка: При неповлияващ се CRS може да се имат предвид моноклонални антитела, таргетиращи цитокините (например, анти-IL1 като анакинра), според практиката на лечебното заведение.

^а За подробности вижте кратката характеристика на тоцилизумаб. Помислете за алтернативни мерки (вж. точки 4.2. и 4.4)

^б Приписана на CRS. Повишената температура не винаги може да се съпровожда от хипотония или хипоксия, тъй като може да се маскира от интервенции като напр. антипиретици или антицитокинова терапия (напр. тоцилизумаб или стероиди).

^в Ниско поточната назална канюла е с ≤ 6 l/min, а високо поточната назална канюла е с >6 l/min.

Неврологична токсичност

Неврологична токсичност възниква често след лечение с CARVYKTI и може да бъде летална или животозастрашаваща (вж. точка 4.8). Неврологична токсичност може да се появи едновременно със CRS, след отзвучаване на CRS или при отсъствие на CRS.

Нежеланите реакции на неврологична токсичност включват синдром на невротоксичност, свързан с имунните ефекторни клетки (Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS), афазия и състояние на обърканост. Медианата на времето от инфузията на CARVYKTI до първата проява на ICANS е 8,0 дни (диапазон: 3 до 13 дни), а медианата на продължителността е 4 дни (диапазон: 1 до 14 дни). Нежелани реакции на неврологична токсичност след възстановяване от CRS и/или ICANS възникват при 11% от пациентите (n=20). Тези събития имат медиана на времето до началото 24 дни от инфузията на CARVYKTI (диапазон: 5 до 108 дни) с медиана на времето до възстановяване 28 дни (диапазон: 2 до 159 дни).

Три процента от пациентите получават клъстер от двигателни и неврокогнитивни нежелани реакции, които възникват след възстановяване от CRS и/или ICANS и при някои пациенти прогресират до невъзможност да работят или да се грижат за себе си (вж. точка 4.8).

При пациенти с висок туморен товар трябва да се обмисли намаляване на изходния болестен товар с мостова терапия преди инфузия на CARVYKTI, което може да намали риска от развитие на неврологична токсичност (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци или симптоми на ICANS в продължение на четири седмици след инфузията. При първи признаци на ICANS пациентът трябва незабавно да се оцени за хоспитализация и да се започне поддържащо лечение както е указано в Таблица 2 по-долу. Ранното откриване и агресивното лечение на CRS или ICANS може да бъде важно за предотвратяване на появата или влошаването на неврологичната токсичност. Продължавайте да наблюдавате пациентите за признаци и симптоми на неврологична токсичност след възстановяване от CRS и/или ICANS.

Овластяване на неврологичната токсичност, свързана с CARVYKTI

При първи признаци на неврологична токсичност, включваща ICANS, трябва да се обмисли неврологична оценка. Изключете други причини за неврологичните симптоми. Осигурете

интензивни грижи и поддържаща терапия за тежка или животозастрашаваща неврологична токсичност.

Таблица 2: Указания за овладяване на ICANS

Степен на ICANS ^a	Симптоми ^b	Съпътстващ CRS	Без съпътстващ CRS
Степен 1	ICE скор 7-9 ^b или потиснато ниво на съзнание ^г : реагира спонтанно.	Лечение на CRS според Таблица 1.	Помислете за дексаметазон.
Степен 2	ICE скор -3-6 ^b или потиснато ниво на съзнание ^г : реагира на глас.	Приложете тоцилизумаб според Таблица 1 за овладяване на CRS. При липса на подобрение след започване на тоцилизумаб, прилагайте дексаметазон 10 mg i.v. ^д на всеки 6 часа, ако вече не се прилагат други кортикостероиди. Продължете приложението на дексаметазон до отзвучаване до ≤ степен 1, след това намалете постепенно дозата.	Прилагайте дексаметазон 10 mg i.v. ^д на всеки 6 часа. Продължете приложението на дексаметазон до отзвучаване до ≤ степен 1, след това намалете постепенно дозата.
Степен 3	ICE скор -0-2 ^b или потиснато ниво на съзнание ^г : реагира само при тактилен стимул, или гърчове ^г : <ul style="list-style-type: none"> • всеки клиничен гърч, фокален или генерализиран, който отзвучава бързо, или • неконвулсивни припадъци на ЕЕГ, които отзвучават с интервенция, или повишено вътречерепно налягане (ICP): фокален/локален оток при образно изследване на нервната система ^г .	Приложете тоцилизумаб според Таблица 1 за овладяване на CRS. Освен това приложете дексаметазон ^д 10 mg интравенозно с първата доза тоцилизумаб и повтаряйте дозата на всеки 6 часа. Продължете приложението на дексаметазон до отзвучаване до ≤ степен 1, след това намалете постепенно дозата.	Прилагайте дексаметазон ^д 10 mg интравенозно всеки 6 часа. Продължете приложението на дексаметазон до отзвучаване до ≤ степен 1, след това намалете постепенно дозата.

Степен 4	<p>ICE скор -0^в</p> <p>или потиснато ниво на съзнание^г:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пациентът не реагира или са необходими енергични или многократни тактилни стимули, за да реагира, или • ступор или кома, <p>или гърчове^г:</p> <ul style="list-style-type: none"> • животозастрашаващ продължителен гърч (>5 min) или • многократни клинични или ЕЕГ припадъци без връщане към изходното ниво между тях, <p>или моторни находки^г:</p> <ul style="list-style-type: none"> • дълбока фокална моторна слабост, като напр. хемипареза или парапареза, <p>или повишено ICP/мозъчен оток^г с признаци/симптоми като напр.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • дифузен мозъчен оток при образно изследване на нервната система или • децеребрационна или декортикационна поза или • парализа на черепномозъчен нерв VI или • оток на папилата или • триада на Cushing. 	<p>Приложете тоцилизумаб според Таблица 1 за овладяване на CRS.</p> <p>Както по-горе или обмислете приложение на метилпреднизолон i.v. 1 000 mg на ден с първата доза тоцилизумаб, като продължете метилпреднизолон 1 000 mg на ден i.v. за 2 или повече дни.</p>	<p>Както по-горе или обмислете приложение на метилпреднизолон i.v. 1 000 mg на ден за 3 дни; при подобрение след това лекувайте както по-горе.</p>
	<p>В случай на повишено ICP/мозъчен оток вижте указанията на лечебното заведение за овладяването им.</p>		

ЕЕГ=Електроенцефалограма; ICE= Енцефалопатия, свързана с имунните ефекторни клетки (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy); ICP=вътречерепно налягане

^а Помислете за приложение на неседиращи противогърчови лекарства (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове при всяка степен на ICANS

^б Лечението се определя от най-тежкото събитие, което не може да се отдаде на други причини

^в Ако пациентът реагира и може да се извърши оценка за ICE, оценете съгласно Таблица 3 по-долу.

^г Не може да се отдаде на други причини.

^д Всички референции за приложение на дексаметазон се отнасят за дексаметазон или еквивалент.

Таблица 3: Оценка за енцефалопатия, свързана с имунните ефекторни клетки (ICE)

Инструмент при енцефалопатия, свързана с имунните ефекторни клетки (ICE) ^а	
	Точки
Ориентация: ориентиран за година, месец, град, болница	4
Наименование: назовава 3 предмета (напр. сочи часовник, писалка, копче)	3
Изпълнява команди: (напр. „Покажи ми 2 пръста“ или „Затвори очи и покажи езика си“):	1
Писане: способност за писане на стандартно изречение	1
Внимание: обратно броене от 100 по десетици:	1

^а Инструмент за образуване на ICE скор

- Скор 10: Без увреждане
- Скор 7-9: ICANS степен 1
- Скор 3-6: ICANS степен 2
- Скор 0-2: ICANS степен 3
- Скор 0: пациентът не реагира и не може да се извърши оценка за ICE: ICANS степен 4

Продължителни цитопении

Пациентите може да получат цитопении в продължение на няколко седмици след химиотерапия за лимфоцитно изчерпване и инфузия на CARVYKTI и трябва да се лекуват според местните ръководства. В Проучване MMY2001 почти всички пациенти имат една или повече цитопенични нежелани реакции степен 3 или 4. Повечето пациенти имат медиана на времето от инфузията до първата поява на цитопения степен 3 или 4 по-малко от две седмици, като повечето пациенти се възстановяват до степен 2 или по-ниска към Ден 30 (вж. точка 4.8).

Кръвната картина трябва да се наблюдава преди и след инфузия на CARVYKTI. При тромбоцитопения трябва да се обмисли поддържащо лечение с трансфузии. Продължителната неутропения е свързана с повишен риск от инфекция. Миелоидните растежни фактори, особено GM-CSF, имат потенциал за влошаване на симптомите на CRS и не се препоръчват по време на първите 3 седмици след CARVYKTI или до отзвучаване на CRS.

Сериозни инфекции и фебрилна неутропения

Сериозни инфекции, включително животозастрашаващи или летални инфекции, възникват при пациентите след инфузия на CARVYKTI (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция преди и по време на лечение с CARVYKTI и да се лекуват по подходящ начин. Трябва да се прилагат профилактично антимикробни средства според местните ръководства. Известно е, че инфекциите усложняват протичането и лечението на съпътстващ CRS. Пациентите с клинично значима активна инфекция не трябва да започват лечение с CARVYKTI докато инфекцията не е овладяна.

В случай на фебрилна неутропения трябва да се направи оценка за инфекция и да се лекува с широкоспектърни антибиотици, i.v. разтвори и други поддържащи грижи според медицинските показания.

Вирусна реактивация

HBV реактивация, в някои случаи водеща до фулминантен хепатит, чернодробна недостатъчност и смърт, може да възникне при пациенти, лекувани с лекарствени продукти, насочени срещу В клетките.

Понастоящем няма опит в производството на CARVYKTI за пациенти, положителни за HIV, активен HBV или активен HCV. Преди вземането на клетки за производство на продукта трябва да се направи скрининг за HBV, HCV и HIV и други инфекциозни агенти (вж. точка 4.2).

Хипогамаглобулинемия

При пациенти, получаващи CARVYKTI, може да възникне хипогамаглобулинемия.

Нивата на имуноглобулините трябва да се наблюдават след лечение и да се лекуват според стандартните ръководства, включително чрез приложение на имуноглобулинова заместителна терапия, профилактика с антибиотици и проследяване за инфекция.

Вторични злокачествени заболявания

Пациентите, лекувани с CARVYKTI, може да развият вторични злокачествени заболявания. Пациентът трябва да се наблюдава през целия му живот за вторични злокачествени заболявания. В случай на възникване на вторично злокачествено заболяване трябва да се влезе във връзка с компанията за указания за вземане на проби от пациента за анализ.

Влияние върху вирусологични тестове

Поради ограничените и кратки последователности на идентична генетична информация при лентивирусния вектор, използван за създаване на CARVYKTI, и HIV, някои тестове за HIV, базирани на нуклеинова киселина (NAT), може да дадат фалшиво положителен резултат.

Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

Пациентите, лекувани с CARVYKTI, не трябва да даряват кръв, органи, тъкани и клетки за трансплантация. Тази информация е включена в Сигналната карта на пациента, която трябва да бъде предоставена на пациента.

Свръхчувствителност

При инфузия на CARVYKTI може да възникнат алергични реакции. Сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, може да настъпят поради наличието на диметил сулфоксид (DMSO) или остатъчни количества канамицин в CARVYKTI.

Дългосрочно проследяване

Очаква се пациентите да бъдат включени и проследявани в регистър, за да се разбере по-добре дългосрочната безопасност и ефикасност на CARVYKTI.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за фармакокинетичните или фармакодинамичните лекарствени взаимодействия с CARVYKTI.

Едновременното приложение на продукти, за които е известно, че инхибират функцията на Т клетките, не е проучвано официално. Едновременното приложение на продукти, за които е известно, че стимулират функцията на Т клетките, не е изследвано и ефектите не са известни.

Някои пациенти в клиничните изпитвания с CARVYKTI се нуждаят от тоцилизумаб, кортикостероиди и анакинра за овладяване на CRS. Клетъчната експанзия и персистирането на CARVYKTI продължават след приложение на тоцилизумаб. Пациентите, лекувани с тоцилизумаб (n=68), имат съответно с 81% и 72% по-висока C_{max} и AUC_{0-28d} на CARVYKTI в сравнение с пациентите (n=29), които не са получавали тоцилизумаб. Пациентите, които получават кортикостероиди (n=28), имат съответно със 75% и 112% по-висока C_{max} и AUC_{0-28d} в сравнение с пациентите, които не са получавали кортикостероиди (n=69). Освен това пациентите, които са получавали анакинра (n=20), имат съответно с 41% и 72% по-висока C_{max} и AUC_{0-28d} в сравнение с пациентите, които не са получавали анакинра (n=77).

Живи ваксини

Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини по време на или след лечение с CARVYKTI не е проучена. Като предпазна мярка ваксинацията с живи вирусни ваксини не се препоръчва за най-малко 6 седмици преди започване на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, по време на лечение с CARVYKTI и до имунното възстановяване след лечение с CARVYKTI.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Статусът по отношение на бременност при жените с детероден потенциал трябва да бъде проверен преди започване на лечение с CARVYKTI.

Няма достатъчно данни за експозицията, за да се даде препоръка относно продължителността на контрацепция след лечение с CARVYKTI.

В клиничните изпитвания на пациентките с детероден потенциал е препоръчвано да използват високо ефективен метод за контрацепция, а болните мъже с партньорки с детероден потенциал или с бременни партньорки са съветвани да използват бариерен метод за контрацепция до една година след получаване на CARVYKTI.

Вижте кратката характеристика на продукта, използван за химиотерапия за лимфоцитно изчерпване за информация относно необходимостта от контрацепция при пациенти, които получават такава химиотерапия.

Бременност

Липсват данни от употребата на CARVYKTI при бременни жени. Не са провеждани проучвания при животни за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието с CARVYKTI. Не е известно дали CARVYKTI има потенциал да се предава на фетуса и да предизвика фетална токсичност.

Поради това CARVYKTI не се препоръчва при бременни жени или жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция. Жените трябва да бъдат уведомени, че може да съществуват рискове за плода. Бременност след терапия с CARVYKTI трябва да се обсъди с лекуващия лекар.

Бременни жени, които са получили CARVYKTI, може да имат хипогамаглобулинемия. Трябва да се обмисли оценка на нивата на имуноглобулините при новородени от майки, лекувани с CARVYKTI.

Кърмене

Не е известно дали CARVYKTI се екскретира в кърмата. Жени, които кърмят, трябва да са уведомени за потенциалния риск за кърмачето.

След приложение на CARVYKTI решението за кърмене трябва да се обсъди с лекуващия лекар.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на CARVYKTI върху фертилитета. Ефектите на CARVYKTI върху фертилитета при мъже и жени не са оценени в проучвания при животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

CARVYKTI повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Поради потенциала за неврологични събития пациентите, получаващи CARVYKTI, са изложени на риск от променено или намалено ниво на съзнание или нарушена координация в 8-те седмици след инфузия на CARVYKTI (вж. точка 4.4). Пациентите трябва да се съветват да се въздържат от шофиране и практикуване на рискови професии или дейности, като напр. работа с тежки или потенциално опасни машини, по време на този начален период и в случай на нова проява на неврологичните симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на CARVYKTI е оценена при 179 възрастни пациенти с мултиплен миелом, на които е вливан CARVYKTI в две открити клинични изпитвания: Проучване MMY2001 (N=106), което включва пациенти от основната кохорта фаза 1b/2 (Съединени щати; n=97) и допълнителна кохорта (Япония; n=9), и Проучване MMY2003 (n=73).

Най-честите нежелани реакции на CARVYKTI ($\geq 20\%$) са неутропения (91%) CRS (88%), пирексия (88%), тромбоцитопения (73%), анемия (72%), левкопения (54%), лимфопения (45%), мускулно-скелетна болка (43%), хипотония (41%), умора (40%), повишение на трансаминазите (37%), инфекция на горните дихателни пътища (32%), диария (28%), хипокалциемия (27%), хипофосфатемия (26%), гадене (26%), главоболие (25%), кашлица (25%), тахикардия (23%), студени тръпки (23%), енцефалопатия (22%), намален апетит (22%), оток (22%) и хипокалиемия (20%).

Сериозни нежелани реакции настъпват при 46% от пациентите; сериозни нежелани реакции, съобщени при $\geq 2\%$ от пациентите, са CRS (15%), неутропения (6%), ICANS (4%), сепсис (3%), тромбоцитопения (3%), фебрилна неутропения (3%) и пневмония (3%).

Най-честите ($\geq 5\%$) нехематологични нежелани реакции степен ≥ 3 са повишение на трансаминазите (16%), хипотония (8%), хипофосфатемия (8%), повишена

гамаглутамилтрансфераза (7%), пневмония (7%), сепсис (6%), пирексия (6%), умора (6%) хипокалциемия (5%) и хипоксия (5%).

Най-честите ($\geq 20\%$) хематологични отклонения степен ≥ 3 са неутропения (90%), анемия (58%), левкопения (53%), тромбоцитопения (52%) и лимфопения (43%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В Таблица 4 са обобщени нежеланите реакции, настъпили при пациенти, получили CARVYKTI.

В рамките на всеки системно-органен клас нежеланите реакции са класифицирани по честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, където е от значение, нежеланите лекарствени реакции са представени по реда на намаляваща сериозност, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 4: Нежелани реакции при пациенти с мултиплен миелом, лекувани с CARVYKTI (N=179)

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция	Честота (%)	
			Всички степени	Степен ≥ 3
Инфекции и инфестации	Много чести	Бактериална инфекция ^{**}	10	4
		Инфекция на горните дихателни пътища [*]	32	2
	Чести	Сепсис ^{1#}	8	6
		Пневмония ^{**}	7	7
		Вирусна инфекция [*]	6	2
		Цитомегаловирусна инфекция [*]	2	2
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Неутропения [*]	91	90
		Тромбоцитопения	73	52
		Анемия	72	58
		Левкопения	54	53
		Лимфопения [*]	45	43
		Фебрилна неутропения	12	11
		Коагулопатия ²	15	2
		Хипофибриногенемия [*]	12	2
Нарушения на имунната система	Много чести	Синдром на освобождаване на цитокини [#]	88	4
	Чести	Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза [#]	3	2
		Хипогамаглобулинемия [*]	9	1
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Хипокалциемия	27	5
		Хипофосфатемия	26	8
		Намален апетит	22	2
		Хипокалиемия	20	3
		Хипоалбуминемия	19	1
		Хипонатриемия	17	3
		Хипомагнезиемия	16	0
Психични нарушения	Чести	Делир ³	4	1
		Промени на личността ⁴	4	1
		Безсъние	9	0
Нарушения на нервната система	Много чести	Енцефалопатия ⁵	22	4

		Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки	13	2
		Моторна дисфункция ⁶	15	4
		Замаяност*	17	1
		Главоболие	25	0
	Чести	Афазия ⁷	7	1
		Пареза ⁸	6	1
		Атаксия ⁹	6	1
		Периферна невропатия ¹⁰	9	2
		Тремор*	7	0
		Невротоксичност [#]	2	1
Сърдечни нарушения	Много чести	Тахикардия*	23	1
	Чести	Сърдечни аритмии ¹¹	6	2
Съдови нарушения	Много чести	Хипотония*	41	8
		Хипертония	15	4
	Чести	Кръвоизлив ^{12#}	7	2
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Хипоксия*	12	5
		Диспнея ^{13#}	18	3
		Кашлица*	25	0
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария	28	2
		Гадене	26	1
		Повръщане	18	0
		Запек	17	0
		Коремна болка*	10	0
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хипербилирубинемия	6	2
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка*	43	3
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Бъбречна недостатъчност ¹⁴	7	4
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Пирексия	88	6
		Умора*	40	6
		Студени тръпки	23	0
		Оток ¹⁵	22	2
		Болка*	12	1
Изследвания	Много чести	Повишение на трансаминазите*	37	16
		Повишена гамаглутамилтрансфераза	13	7
		Повишен серумен феритин	12	3
		Повишена лактат дехидрогеназа в кръвта	11	0
		Повишена алкална фосфатаза в кръвта	10	3
		Чести	Повишен С-реактивен протеин	8

Нежеланите реакции са съобщени, като е използван MedDRA версия 23.0

Включва летален(ни) изход(и).

* Въз основа на групирани термини

- 1 Сепсис включва бактериемия, септичен шок.
- 2 Коагулопатия включва удължено активирано частично тромбопластиново време, коагулопатия, дисеминирана втресъдова коагулация, повишен фибринов D-димер, повишено международно нормализирано съотношение, повишено ниво на протромбин и удължено протромбиново време.
- 3 Делир включва агитация, делир, халюцинация, раздразнителност и безпокойство.
- 4 Промени на личността включва апатия, изравнен афект и масковидно изражение на лицето.
- 5 Енцефалопатия включва амнезия, брадифрения, когнитивно нарушение, състояние на обърканост, потиснато ниво на съзнание, нарушение на вниманието, летаргия, неинфекциозен енцефалит, психомоторно забавяне и нарушение на съня.
- 6 Моторна дисфункция включва брадикинезия, ригидност тип зъбно колело, дисфагия, микрография, мускулна ригидност, миоклонус, паркинсонизъм, абнормна стойка и стереотипия.
- 7 Афазия включва дизартрия, забавена реч и нарушение на речта.
- 8 Пареза включва парализа на черепно-мозъчни нерви.
- 9 Атаксия включва нарушение на равновесието и нарушение на походката.
- 10 Периферна невропатия включва периферна моторна/сензорна невропатия.
- 11 Сърдечни аритмии включват надкамерна/камерна тахикардия.
- 12 Кръвоизлив включва конюнктивален кръвоизлив, епистаксис, хемоптиза, кръвоизлив след процедура, белодробен кръвоизлив, ретинален кръвоизлив и субарахноидален кръвоизлив.
- 13 Диспнея включва диспнея, респираторен дистрес и дихателна недостатъчност.
- 14 Бъбречна недостатъчност включва остро бъбречно увреждане, повишен креатинин в кръвта и хронична бъбречна болест.
- 15 Оток включва генерализиран оток, периферен оток, локализиран оток.

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на освобождаване на цитокини

CRS се съобщава при 88% от пациентите (n=157); 83% (n=149) от пациентите имат събития на CRS, които са степен 1 или степен 2, 4% (n=7) от пациентите имат събития на CRS степен 3 или степен 4 и <1% (n=1) от пациентите имат събития на CRS степен 5. Деветдесет и девет процента от пациентите (n=155) се възстановяват от CRS.

Продължителността на CRS е ≤ 14 дни при всички освен при един пациент, при който продължителността е 97 дни, усложнен от вторична HLH с последващ летален изход. Най-честите ($\geq 10\%$) признаци или симптоми, свързани с CRS, включват пирексия (85%), хипотония (34%), повишена аспартат аминотрансфераза (ASAT) (18%) и повишена аланин аминотрансфераза (ALAT) (13%). Вижте точка 4.4 за указания за проследяване и лечение.

Неврологична токсичност

Неврологична токсичност възниква при 20% от пациентите (n=35), 7% (n=12) от пациентите имат неврологична токсичност степен 3 или степен 4, а <1% (n=1) от пациентите имат неврологична токсичност степен 5.

ICANS възниква при 13% от пациентите (n=24), като 2% (n=4) получават ICANS степен 3 или 4. Симптомите включват афазия, забавяне на речта, дисфагия, енцефалопатия, потиснато ниво на съзнание и състояние на обърканост.

Нежелани реакции на неврологична токсичност след възстановяване от CRS и/или ICANS възникват при 11% от пациентите (n=20). Наблюдавани са различни симптоми с различна тежест, включително нарушения на съзнанието, нарушения на координацията и равновесието, двигателни нарушения, психически разстройства, нарушения на черепно-мозъчните нерви и периферни невропатии. Девет от тези 20 пациенти са имали ICANS и преди това.

Три процента от пациентите (n=6; всичките мъже) получават клъстер от двигателни и неврокогнитивни нежелани реакции, включващи двигателни промени (напр. микрография, тремори), когнитивни промени (напр. загуба на паметта, нарушение на вниманието) и промяна на личността (напр. масковидно изражение на лицето, изравнен афект), често с недоловимо начало (напр. микрография, изравнен афект), които при някои пациенти прогресират до невъзможност пациентът да работи или да се грижи за себе си. Медианата на времето до появата на първите симптоми е 33 дни (диапазон: 14 до 108 дни). При всички тези пациенти има комбинация от два или повече фактори, като напр. голям туморен товар на изходно ниво (костномозъчни плазматични клетки $\geq 80\%$ или серумен М-спайк ≥ 5 g/dl или свободни леки

вериги в серума $\geq 5\ 000\ \text{mg/l}$), предходен CRS от степен 2 или по-висока, предходен ICANS и голяма експанзия на CAR-T клетки и персистиране. Лечение с леводопа/карбидопа (n=2) не е ефективно за подобряване на симптоматиката при тези пациенти. При един от тези шестима пациенти настъпва летален изход, който се отдава на невротоксичност, а двама пациенти имат продължаваща невротоксичност към времето на смъртта. Смъртните случаи се дължат на инфекция. От останалите пациенти, които съобщават нежелани реакции на неврологична токсичност след възстановяване от CRS и/или ICANS, при двама пациенти настъпва летален изход с продължаваща невротоксичност към времето на смъртта. Смъртните случаи се дължат съответно на респираторна недостатъчност и сепсис.

Продължителна цитопения

Цитопении степен 3 или 4 в Ден 1 след приложението, които не отзвучават до степен 2 или по-ниска към Ден 30 след инфузията на CARVYKTI, включват тромбоцитопения (37%), неутропения (35%) и лимфопения (22%). След Ден 60 след CARVYKTI при 26%, 13% и 3% от пациентите се наблюдава съответно лимфопения, неутропения и тромбоцитопения степен 3 или 4 след първоначалното възстановяване от цитопения степен 3 или 4.

В Таблица 5 е показана честотата на цитопении степен 3 или степен 4, възникващи след приложение, които не отзвучават до степен 2 или по-ниска съответно към Ден 30 и Ден 60.

Таблица 5: Честота на продължителни цитопении след лечение с CARVYKTI (N=179)

	Степен 3/4 (%) след Ден 1 на приложението	Първоначална степен 3/4 (%), които не се възстановяват ^a до \leq степен 2 към Ден 30	Първоначална степен 3/4 (%), които не се възстановяват ^a до \leq степен 2 към Ден 60	Поява на степен 3/4 (%) > Ден 60 (след първоначално възстановяване ^a от степен 3/4)
Тромбоцитопения	95 (53%)	66 (37%)	43 (24%)	6 (3%)
Неутропения	174 (97%)	62 (35%)	27 (15%)	24 (13%)
Лимфопения	177 (99%)	40 (22%)	22 (12%)	47 (26%)

^a Лабораторният резултат с най-тежката степен на токсичност се използва за календарен ден.

Дефиниция на възстановяване: трябва да има 2 последователни резултата степен ≤ 2 в различни дни при възстановителен период ≤ 10 дни.

Бележки: Лабораторните резултати, оценени след Ден 1 до Ден 100, са включени в анализа.

Тромбоцитопения: степен 3/4 – брой тромбоцити $< 50\ 000$ клетки/ μl .

Неутропения: степен 3/4 - брой неутрофили $< 1\ 000$ клетки/ μl .

Лимфопения: степен 3/4 - брой лимфоцити $< 0,5 \times 10^9$ клетки/l.

Процентите се основават на броя лекувани пациенти.

Сериозни инфекции

Инфекции възникват при 45% от пациентите (n=80); 14% от пациентите (n=25) получават инфекции степен 3 или степен 4, а летални инфекции възникват при 3% от пациентите (n=5) – белодробен абсцес, сепсис, септичен шок, пневмония, причинена от COVID-19, и колит, причинен от *Clostridium difficile*. Най-често съобщаваните ($\geq 2\%$) инфекции от степен 3 или по-висока са пневмония и сепсис. Фебрилна неутропения е наблюдавана при 9% от пациентите, като 3% получават сериозна фебрилна неутропения.

Вижте точка 4.4 за указания за наблюдение и лечение.

Хипогамаглобулинемия

Хипогамаглобулинемия се наблюдава при 9% от пациентите, като 1% от пациентите получават хипогамаглобулинемия степен 3 или степен 4. Вижте точка 4.4 за указания за наблюдение и лечение.

Имуногенност

Имуногенността на CARVYKTI е оценена с помощта на валидиран метод за откриване на свързващи антитела срещу CARVYKTI преди приложението, а в множество времеви точки - след инфузията. В сборните проучвания (N=179) 37 от 175 (21,1%) пациенти с подходящи

проби са положителни за анти-CAR антитела, появяващи се в хода на лечението. Няма категорични доказателства, че наблюдаваните анти-CAR антитела повлияват безопасността на CARVYKTI.

Освен това анализ в Проучване MMY2001 (n=97) не показва категорични доказателства, които да показват, че наблюдаваните анти-CAR антитела повлияват кинетиката на първоначалната експанзия и персистиране, ефикасността или безопасността на CARVYKTI.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Липсват данни относно признаците или последствията от предозиране с CARVYKTI.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични средства, АТС код: L0XX

Механизъм на действие

CARVYKTI е генетично модифицирана автоложна Т-клетъчна имунотерапия, насочена към ВСМА, която включва препрограмиране на собствените Т клетки на пациента чрез трансгенно кодиране на химерен антигенен рецептор (CAR) за откриване и елиминиране на клетките, експресиращи ВСМА. ВСМА се експресира предимно на повърхността на злокачествените миеломни клетки от В линия, както и на В клетки в късен стадий на съзряване и плазматични клетки. CAR протеинът на CARVYKTI включва две антитела, насочени срещу един домейн на ВСМА, които придават голям афинитет срещу човешки ВСМА, 4-1BB костимулиращ домейн и CD3-зета (CD3 ζ) сигнален цитоплазмен домейн. След свързване с клетките, експресиращи ВСМА, CAR предизвиква Т-клетъчно активиране, експанзия и елиминиране на таргетните клетки.

Фармакодинамични ефекти

Опити с едновременно култивиране *in vitro* показват, че цитотоксичността и освобождаването на цитокини, медирирани от цилтакабтаген автолевцел (интерферон-гама, [IFN- γ], тумор некротизиращ фактор алфа [TNF- α], интерлевкин [IL]-2), зависят от ВСМА.

Клинична ефикасност и безопасност

MMY2001 е открито, многоцентрово проучване с едно рамо фаза 1b/2, оценяващо ефикасността и безопасността на CARVYKTI за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ и рефрактерен мултиплен миелом, които са получили най-малко 3 предходни линии на антимиеломни терапии, включващи протеазомен инхибитор, имуномодулиращо средство и анти-CD38 анти тяло, и които имат прогресия на заболяването по време на или в рамките на 12 месеца след последната схема. Пациенти с известно активно заболяване на централната нервна система (ЦНС) или с анамнеза за значимо заболяване на ЦНС, включително мултиплен миелом на ЦНС, пациенти, лекувани преди това с други анти-ВСМА лечения, алогенна трансплантация на стволови клетки до 6 месеца преди аферезата или текущо лечение с имunosупресори, креатининов клирънс < 40 ml/min, абсолютна концентрация на лимфоцити < 300/ μ l, чернодробни трансминази > 3 пъти над горната граница на нормата, сърдечна фракция на изтласкване < 45% или с активна сериозна инфекция са изключени от изпитването.

Общо 113 пациенти са подложени на левкофереза; CARVYKTI е произведен за всички пациенти.

Медианата на времето от деня след получаване на материала от левкофереза в мястото на производство до освобождаването на лекарствения продукт за инфузия е 29 дни (диапазон: 23 до 64 дни), а медианата на времето от началната левкофереза до инфузията на CARVYKTI е 47 дни (диапазон: 41 до 167 дни).

След левкоферезата и преди приложението на CARVYKTI 73 от 97-те пациенти (75%) са получили мостова терапия. Най-често използваните средства като мостова терапия ($\geq 20\%$ от пациентите) включват дексаметазон 62 пациенти (63,9%), бортезомиб 26 пациенти (26,8%), циклофосамид 22 пациенти (22,7%) и помалидомид 21 пациенти (21,6%).

CARVYKTI е прилаган като еднократна i.v. инфузия 5 до 7 дни след началото на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване (циклофосамид 300 mg/m^2 интравенозно дневно и флударабин 30 mg/m^2 интравенозно дневно за 3 дни). Деветдесет и седем пациенти са получили CARVYKTI с медиана на дозата $0,71 \times 10^6$ CAR-положителни жизнеспособни T клетки/kg (диапазон: $0,51$ до $0,95 \times 10^6$ клетки/kg). Всички пациенти са хоспитализирани за инфузията на CARVYKTI и за най-малко 10 дни след това. Шестнадесет пациенти не са лекувани с CARVYKTI (n=12 след левкофереза и n=4 след терапия за лимфоцитно изчерпване) поради оттегляне на пациента (n=5), прогресиращо заболяване (n=2) или смърт (n=9).

Таблица 6: Резюме на демографските данни и изходните характеристики на пациентите

Група за анализ	Всички лекувани (N=97)	Всички с левкофереза (N=113)
Възраст (години)		
Категория, n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65 – 75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Медиана (диапазон)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)
Пол		
Мъже n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Жени n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Раса		
Американски индианци или коренни жители на Аляска	1 (1)	1 (1)
Азиатци	1 (1)	1 (1)
Чернокожи или афроамериканци	17 (17,5)	17 (15)
Коренни жители на Хаваите или други тихоокеански острови	1 (1)	1 (1)
Бели	69 (71)	83 (73,5)
Разни	0	0
Не се съобщава	8 (8)	10 (9)
Скор по ECOG преди инфузията n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
Стадий по ISS на изходното ниво в проучването n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
Креатининов клирънс/eGFR (MDRD) (ml/min/1,73m²)	88,44 (41,8;	73,61 (36,2;
Медиана (диапазон)	242,9)	177,8)

Време от диагностициране на мултиплиения миелом до включването в проучването (години) Медиана (диапазон)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
Наличие на екстрамедуларни плазмоцитомии, n (%) Да Не	13 (13) 84 (87)	NA ^a NA ^a
Цитогенетичен риск на изходното ниво в проучването n (%) Стандартен риск Висок риск Del17p T(4;14) T(14;16) Неизвестен	68 (70) 23 (24) 19 (20) 3 (3) 2 (2) 6 (6)	70 (62) 28 (25) 22 (19,5) 5 (4) 3 (3) 15 (13)
Туморна експресия на ВСМА (%) Медиана (диапазон)	80 (20; 98)	80 (20; 98)
Брой линии на предходни терапии за мултиплиен миелом Медиана (диапазон)	6 (3,18)	5 (3, 18)
Предходно лечение с PI+IMiD+анти-CD38 антитела n (%)	97 (100)	113 (100)
Предходна автоложна SCT n (%)	87 (90)	99 (88)
Предходна алогенна SCT n (%)	8 (8)	8 (7)
Рефрактерен в която и да е точка към предходна терапия n (%)	97 (100)	113 (100)
Рефрактерен към PI+IMiD+анти-CD38 антитяло n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Рефрактерен към последната линия предходна терапия n (%)	96 (99)	112 (99)

ECOG= Източна кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group); ISS= Международна система за стадиране (International Staging System); PI= протеазомен инхибитор; IMiD= имуномодулиращо лекарство; SCT= трансплантация на стволови клетки; NA= неприложимо.

^a Плазмоцитомите не са оценявани преди лимфоцитното изчерпване.

Резултатите за ефикасност се основават на общата честота на отговор според оценката на Независимата комисия за преглед на данните при прилагане на критериите на IMWG (вж. Таблица 7).

Таблица 7: Резултати за ефикасност в Проучване MMY2001

Група за анализ	Всички лекувани (N=97)	Всички с левкофереза (N=113)
Обща честота на отговор (sCR^a + VGPR + PR) n (%) 95% CI (%)	95 (97,9) (92,7; 99,7)	95 (84,1) (76,0; 90,3)
Стриктен пълен отговор (sCR) ^a n (%)	78 (80,4)	78 (69)
Много добър частичен отговор (VGPR) n (%)	14 (14,4)	14 (12,4)
Частичен отговор (PR) n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
Продължителност на отговора (DOR) (месеци) Медиана (95% CI)	21,8 (21,8; NE)	-
DOR, ако най-добрият отговор е sCR ^a (месеци) Медиана (95% CI)	NE (21,8; NE)	-
Време до отговора (месеци) Медиана (диапазон)	0,95 (0,9; 10,7)	-
Честота на отрицателен MRD статус n (%) 95% CI (%)	56 (57,7) (47,3; 67,7)	56 (49,6) (40,0; 59,1)
Пациенти с отрицателен MRD статус със sCR n (%) ⁶	42 (43,3)	42 (37,2)

95% CI (%)	(33,3; 53,7)	(28,3; 46,8)
------------	--------------	--------------

CI=доверителен интервал; MRD= минимално остатъчно заболяване; NE= не може да се оцени
Бележки: Основава се на медиана на продължителност на проследяване 18 месеца

^a Всички пълни отговори са стриктни CRs.

^b Взети са предвид само оценки на MRD (10^{-5} праг на изследване) в рамките на 3 месеца от достигане на CR/sCR до смърт/прогресия/последваща терапия (изключително). Всички пълни отговори са стриктни CRs. Честота на отрицателен MRD статус [(%) 95% CI] при подходящи за оценка пациенти (n=61) е 91,8% (81,9%; 97,3%)

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с CARVYKTI във всички подгрупи на педиатричната популация при мултиплен миелом (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката (ФК) на CARVYKTI е оценена при 97 пациенти с мултиплен миелом, получили еднократна инфузия на CARVYKTI с медиана на дозата $0,71 \times 10^6$ CAR-положителни жизнеспособни Т клетки/kg (диапазон: $0,51 \times 10^6$ до $0,95 \times 10^6$ клетки/kg).

След еднократна инфузия CARVYKTI показва начална фаза на експанзия, последвана от бързо намаляване, а след това по-бавно намаляване. Наблюдава се обаче голяма интериндивидуална вариабилност.

Таблица 8: Фармакокинетични показатели на CARVYKTI при пациенти с мултиплен миелом

Показател	Резюме на статистиката	N=97
C_{max} (копия/ μ g геномна ДНК)	Средно (SD), n	48692 (27174), 97
t_{max} (ден)	Медиана (диапазон), n	12,71 (8,73 – 329,77), 97
AUC _{0-28d} (копия*ден/ μ g геномна ДНК)	Средно (SD), n	504496 (385380), 97
AUC _{0-last} (копия*ден/ μ g геномна ДНК)	Средно (SD), n	1098030 (1387010), 97
AUC _{0-6m} (копия*ден/ μ g геномна ДНК)	Средно (SD), n	1033373 (1355394), 96
$t_{1/2}$ (ден)	Средно (SD), n	23,5 (24,2), 42
t_{last} (ден)	Медиана (диапазон), n	125,90 (20,04 – 702,12), 97

След клетъчната експанзия при всички пациенти се наблюдава фазата на персистирание на CARVYKTI. Към времето на анализа (n=65) медианата на времето за връщане на CAR трансгенните нива в периферна кръв към изходното ниво преди приложението е приблизително 100 дни (диапазон: 28-365 дни) след инфузията.

Измерима експозиция на CARVYKTI в костния мозък показва разпределението му от системното кръвообращение в костния мозък. Подобно на трансгенните нива в кръвта, трансгенните нива в костния мозък намаляват с времето и показват голяма интериндивидуална вариабилност.

Специални популации

Фармакокинетиката на CARVYKTI (C_{max} и AUC_{0-28d}) не се повлиява от възрастта (диапазон: 43-78 години, включително пациенти на възраст < 65 години (n=62; 63,9%), 65-75 години (n=27; 27,8%) и > 75 години (n=8; 8,2%).

Аналогично, фармакокинетиката на CARVYKTI (C_{max} и AUC_{0-28d}) не се повлиява от пола, телесното тегло и расата.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания при бъбречно увреждане с CARVYKTI. C_{max} и AUC_{0-28d} на CARVYKTI са подобни при пациенти с лека бъбречна дисфункция (креатининов клирънс ≤ 60 ml/min [CRCL] < 90 ml/min) и пациенти с нормална бъбречна функция (CRCL ≥ 90 ml/min).

Чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания при чернодробно увреждане с CARVYKTI. C_{max} и AUC_{0-28d} на CARVYKTI са подобни при пациенти с лека чернодробна дисфункция [(общ билирубин \leq горната граница на нормата (ULN) и аспартат аминотрансфераза > ULN) или (ULN < общ билирубин $\leq 1,5$ пъти ULN)] и пациенти с нормална чернодробна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

CARVYKTI е съставен от генно модифицирани човешки Т клетки, поради което няма представителни *in vitro* тестове, *ex vivo* или *in vivo* модели, които могат да отразят точно токсикологичните характеристики на продукта за употреба при хора. Поради това не са провеждани традиционните токсикологични проучвания, използвани при разработването на лекарства.

Канцерогенност и мутагенност

Не са провеждани проучвания за генотоксичност или канцерогенност.

Рискът от инсерционна мутагенеза, възникващ по време на производството на CARVYKTI след трансдукция на автоложни човешки Т клетки с интегриращ лентивирусен вектор (LV), е оценена чрез оценка на интеграционния профил на вектора в CARVYKTI преди инфузията. Този геномен анализ на инсерционното място е извършен при продукти CARVYKTI от 7 проби от 6 пациенти с мултиплен миелом и от 3 проби от 3 здрави донори. Няма данни за преференциална интеграция в близост до въпросните гени.

Репродуктивна токсичност

Не са провеждани репродуктивни проучвания и проучвания за токсичност на развитието при животни с CARVYKTI.

Не са провеждани проучвания за оценка на ефектите на CARVYKTI върху фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Cryostor CS5 (съдържа диметил сулфоксид)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

9 месеца

След размразяване: максимално 2,5 часа на стайна температура (20°C до 25°C). Инфузията CARVYKTI трябва да се приложи незабавно след размразяване и да завърши в рамките на 2,5 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

CARVYKTI трябва да се съхранява и транспортира в парната фаза на течен азот ($\leq -120^{\circ}\text{C}$) и трябва да остане замразен, докато пациентът не е готов за лечение, за да се гарантира наличието на жизнеспособни клетки за приложение на пациента.

Размразеният лекарствен продукт не трябва да се разклаща, да се замразява или да се слага в хладилник повторно.

Съхранявайте инфузионния сак в алуминиевата криокасета.

За условията на съхранение след размразяване на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Инфузионен сак от етилен винил ацетат (EVA) със запечатана допълнителна тръбичка и два спайк-порта, съдържащ 30 ml (сак от 50 ml) или 70 ml (сак от 250 ml) клетъчна дисперсия. Всеки инфузионен сак е опакован в алуминиева криокасета.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

CARVYKTI не трябва да се облъчва, тъй като облъчването би могло да инактивира лекарствения продукт.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди работа със или приложение на лекарствения продукт

CARVYKTI трябва да транспортира в рамките на лечебното заведение в затворени, нечупливи и непропускливи контейнери.

Този лекарствен продукт съдържа човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, които работят с CARVYKTI, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (да носят ръкавици, защитно облекло и защита за очите), за да избегнат потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

CARVYKTI трябва да остане $\leq -120^{\circ}\text{C}$ през цялото време до размразяването на съдържанието на сака за инфузия.

Подготовка преди приложение

Трябва да се координира времето за размразяване и за инфузия на CARVYKTI. Времето за инфузия трябва да се потвърди предварително и времето за започване на размразяването трябва да се адаптира така, че CARVYKTI да бъде на разположение за инфузия, когато пациентът е готов. След размразяване лекарственият продукт трябва да се приложи незабавно и инфузията трябва да завърши в рамките на 2,5 часа.

- Преди подготовката на CARVYKTI трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съответства на идентификаторите на пациента върху криокасетата на CARVYKTI и информационния лист на партидата. Инфузионният сак с CARVYKTI не трябва да се изважда от криокасетата, ако информацията на етикета, специфична за пациента, не съвпада с предвидения пациент.
- След потвърждаване на самоличността на пациента инфузионният сак с CARVYKTI трябва да извади от криокасетата.
- Преди размразяване инфузионният сак трябва да се провери за евентуални нарушения на целостта, като напр. пробиване или спукване. Не прилагайте, ако сакът е повреден, и се свържете с **Janssen-Cilag International NV**.

Размразяване

- Преди размразяване инфузионният сак трябва да се сложи в пластмасова торба, която може да се затваря плътно.

- CARVYKTI трябва да се размрази на $37^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ или на водна баня, или с устройство за сухо размразяване, докато престане да се вижда лед в инфузионния сак. Общото време от началото до завършването на размразяването не трябва да бъде повече от 15 минути.
- Инфузионният сак трябва да се извади от затворената пластмасова торба и да се подсуши. Съдържанието на инфузионния сак трябва внимателно да размеси, за да се разнесат струпванията на клетъчен материал. Ако останат видими клетъчни струпвания, внимателното размесване на съдържанието на сака трябва да продължи. Малките струпвания на клетъчен материал трябва да се разнесат с внимателно ръчно размесване. CARVYKTI не трябва да се филтрира предварително в друг контейнер, да се промива, да се центрофугира и/или ресуспендира в нова среда преди инфузията.
- След размразяване лекарственият продукт не трябва да се замразява или слага в хладилник повторно.

Приложение

- CARVYKTI е само за еднократно автоложно приложение.
- Преди инфузия и по време на възстановителния период осигурете наличие на тоцилизумаб и оборудване за спешна помощ.
- Потвърдете съответствието на самоличността на пациента с идентификаторите на инфузионния сак с CARVYKTI и информационния лист на партидата. Не вливайте CARVYKTI, ако информацията върху специфичния за пациента етикет не съответства на предвидения пациент.
- След размразяване цялото съдържание на сака с CARVYKTI трябва да се приложи чрез интравенозна инфузия в рамките на 2,5 часа на стайна температура (20°C до 25°C), като се използва набор за инфузия с вграден филтър. Инфузията обикновено продължава по-малко от 60 минути.
- НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.
- По време на инфузията на CARVYKTI внимателно размесвайте съдържанието на сака, за да се разнесат струпванията на клетъчен материал.
- След вливане на цялото количество от сака промийте инфузионната система, включително и вградения филтър, с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се осигури доставянето на целия лекарствен продукт.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат при изхвърлянето на лекарствения продукт
 Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт с CARVYKTI (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за работа с материал от човешки произход.

Предприемане на мерки в случай на случайна експозиция

При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материал от човешки произход. Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с CARVYKTI, трябва да бъдат обеззаразени с подходящ дезинфектант.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV
 Turnhoutseweg 30
 B-2340 Beerse
 Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1648/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ММ/ГГГГ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този лекарствен продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Програма за контролирано разпространение и наличие на тоцилизумаб

За да се сведат до минимум рисковете от CRS (включително HLH) и невротоксичност (включваща ICANS и друга невротоксичност), свързани с лечението с CARVYKTI, ПРУ трябва да гарантира, че центровете, отпускащи CARVYKTI, са квалифицирани в съответствие със съгласуваната програма за контролирано разпределение чрез:

- осигуряване на незабавен достъп на място до една доза тоцилизумаб на пациент преди инфузията CARVYKTI. Центърът за лечение трябва да има достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа от всяка предходна доза. В случай на извънредна ситуация, когато няма наличност на тоцилизумаб поради недостиг, описан в каталога за липсващи продукти на Европейската агенция по лекарствата, ПРУ трябва да гарантира, че на място са налични подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS вместо тоцилизумаб.

CARVYKTI ще се доставя само на квалифицирани центрове и само ако медицинският специалист (МС), участващ в лечението на даден пациент, е завършил програмата за обучение на МС.

Програма за обучение: Преди пускането на CARVYKTI на пазара във всяка държава членка ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали с националния компетентен орган.

Програма за обучение на медицински специалисти (МС)

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която CARVYKTI е на пазара, на всички МС, които се очаква да предписват, отпускат и прилагат CARVYKTI, ще бъде предоставено ръководство:

- за повишаване на осведомеността за CRS (включително HLH) и невротоксичността (включваща ICANS и друга невротоксичност) и подходящото им проследяване, профилактика и лечение, включително значението на наличието на тоцилизумаб на място преди лечението на пациента.
- за улесняване на консултирането на пациента със съответната информация.
- за съобщаване на сериозните нежелани реакции, свързани с CARVYKTI.
- преди лечение на даден пациент да се осигури на място тоцилизумаб за всеки пациент; в случай на извънредна ситуация, когато няма наличност на тоцилизумаб поради недостиг, описан в каталога за липсващи продукти на Европейската агенция по лекарствата, да се осигурят на място подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS.

Обучение за работа с лекарствения продукт:

ПРУ трябва да гарантира, че на всички МС и друг персонал, участващ в транспорта, съхранението, размразяването, подготовката или работата с CARVYKTI, ще бъде предоставено обучение:

- за повишаване на осведомеността за важния потенциален риск от намаляване на клетъчната жизнеспособност поради неправилно боравене или подготовка на продукта.
- за предоставяне на указания за предпазните мерки, които трябва да се предприемат преди работа или приложение на CARVYKTI (т.е. как да се проверява лекарственият продукт преди приложение, как да се размразява и как да се прилага).

Програма за обучение на пациентите

Да се информират пациентите и да им се обяснят:

- рисковете от CRS (включително HLH) и невротоксичност (включваща ICANS и друга невротоксичност), свързани с CARVYKTI, и да се повиши осведомеността за

- симптомите, които налагат незабавна медицинска помощ.
- необходимостта да носят винаги сигналната карта на пациента и да я показват на всеки лекуващ МС (включително при спешни случаи), така че той да може да се свърже с МС, който лекува пациента с CAR-T.
- Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се характеризира допълнително дългосрочната безопасност и ефикасност на CARVYCTI при възрастни пациенти с рецидивирал или рефрактерен мултиплен миелом, които са получили най-малко три предходни терапии, включително протеазомен инхибитор, имуномодулиращо средство и анти-CD38 антитяло, и са получили прогресия на заболяването по време на последната терапия, ПРУ трябва да подаде резултатите от дългосрочното проучване за проследяване на участниците, лекувани преди това с цилтакабтаген автолевцел.	м. юни 2043 г.
За да се характеризира допълнително дългосрочната безопасност на CARVYCTI при възрастни пациенти с рецидивирал или рефрактерен мултиплен миелом, които са получили най-малко три предходни терапии, включително протеазомен инхибитор, имуномодулиращо средство и анти-CD38 антитяло, и са получили прогресия на заболяването по време на последната терапия, ПРУ трябва да проведе и да подаде резултатите от обсервационно постмаркетингово проучване за безопасност по регистър.	м. декември 2042 г.
За да се характеризира допълнително дългосрочната безопасност на CARVYCTI при възрастни пациенти с рецидивирал или рефрактерен мултиплен миелом, които са получили най-малко три предходни терапии, включително протеазомен инхибитор, имуномодулиращо средство и анти-CD38 антитяло, и са получили прогресия на заболяването по време на последната терапия, ПРУ трябва да проведе и да подаде резултатите от обсервационно постмаркетингово проучване за безопасност въз основа на данни от пациенти предимно от региона на ЕС.	м. декември 2042 г.

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се потвърдят ефикасността и безопасността на CARVYCTI при възрастни пациенти с рецидивирал или рефрактерен мултиплен миелом, които са получили най-малко три предходни терапии, включително протеазомен инхибитор, имуномодулиращо средство и анти-CD38 антитяло, и са получили прогресия на заболяването по време на последната терапия, ПРУ трябва да подаде окончателните резултати от основното проучване CARTITUDE-1 (MMY2001).	м. декември 2022 г.
За да се потвърдят ефикасността и безопасността на CARVYCTI при възрастни пациенти с рецидивирал или рефрактерен мултиплен миелом, които са получили най-малко три предходни терапии, включително протеазомен инхибитор, имуномодулиращо средство и анти-CD38 антитяло, и са получили прогресия на заболяването по време на последната терапия, ПРУ трябва да подаде резултатите от проучването фаза 3 CARTITUDE-4 (MMY3002).	м. декември 2026 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА (КРИОКАСЕТА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1,0 \times 10^8$ клетки инфузионна дисперсия
цилтакабтаген автолевцел (CAR+ жизнеспособни Т клетки)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Това лекарство съдържа клетки от човешки произход.

Автоложни човешки Т клетки, генетично модифицирани *ex vivo* с използване на лентивирусен вектор, кодиращ анти-BCMA химерен антигенен рецептор (CAR)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Cryostor CS5 (съдържа диметил сулфоксид).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия

30 ml или 70 ml клетъчна дисперсия на сак
Вижте информационния лист на партидата.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се облъчва.

Да НЕ се използва филтър за левкоцитно изчерпване.

Да не се разклаща.

Да не се съхранява в хладилник.

Идентифицирайте правилно предвидения реципиент и продукта.

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте и транспортирайте замразен $\leq -120^{\circ}\text{C}$ в парната фаза на течен азот.
Лекарственият продукт да не се размразява до момента на приложение.
Да не се замразява повторно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали трябва да изхвърлят в съответствие с местните указания за работа с отпадъчни материали от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1648/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партида:
Име на пациента:
Дата на раждане на пациента:
Единен европейски код (SEC):
Ид. № на сака:
Ид. № на поръчката:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ИНФУЗИОНЕН САК

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1,0 \times 10^8$ клетки инфузионна дисперсия
цилтакабтаген автолевцел (CAR+ жизнеспособни Т клетки)
Само за интравенозно приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партида:

Име на пациента:

Дата на раждане на пациента:

Единен европейски код (SEC):

Ид. № на сака:

Ид. № на поръчката:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30 ml или 70 ml клетъчна дисперсия на сак
Вижте информационния лист на партидата.

6. ДРУГО

Само за автоложна употреба.

Проверете идентификаторите на пациента.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ИНФОРМАЦИОННИЯ ЛИСТ НА ПАРТИДАТА, ВКЛЮЧЕН ВЪВ ВСЯКА ПРАТКА ЗА ЕДИН ПАЦИЕНТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CARVYUKTI $3,2 \times 10^6 - 1,0 \times 10^8$ клетки инфузионна дисперсия.
цилтакабтаген автолевцел (CAR+ жизнеспособни Т клетки)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Автоложни човешки Т клетки, генетично модифицирани *ex vivo* с използване на лентивирусен вектор, кодиращ анти-BCMA химерен антигенен рецептор (CAR).
Това лекарство съдържа клетки от човешки произход.

3. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Номер на партидата	Ид. № на сака	Тегло на пациента (kg)	Общ обем (ml)	Доза на продукта на сак

Една алуминиева криокасета, съдържаща един индивидуално опакован стерилен инфузионен сак.

4. ДОЗА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Таргетната доза е $0,75 \times 10^6$ CAR-положителни жизнеспособни Т клетки на kg телесно тегло (не надхвърляща $1,0 \times 10^8$ CAR-положителни жизнеспособни Т клетки).

Пациенти с тегло 100 kg и по-ниско: $0,5 - 1,0 \times 10^6$ CAR-положителни жизнеспособни Т клетки на kg телесно тегло.

Пациенти с тегло над 100 kg: $0,5 - 1,0 \times 10^8$ CAR-положителни жизнеспособни Т клетки (не се базира на телесното тегло).

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ЗАПАЗЕТЕ ТОЗИ ДОКУМЕНТ И ГО ДРЪЖТЕ НА РАЗПОЛОЖЕНИЕ, КОГАТО ПРИГОТВЯТЕ ИНФУЗИЯТА CARVYUKTI ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ

Само за автоложна употреба.

Да не се облъчва.

Да НЕ се използва филтър за левкоцитно изчерпване.

Да не се разклаща.

Да не се съхранява в хладилник.

Идентифицирайте правилно предвидения реципиент и продукта.

7. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте и транспортирайте в замразено състояние ($\leq -120^{\circ}\text{C}$). Съхранявайте инфузионния сак в алуминиевата криокасета, до готовност за размразяване и приложение. Преди размразяването сложете инфузионния сак в пластмасова торба, която се затваря плътно. Не отваряйте торбата, докато не се размрази. След размразяване не замразявайте повторно.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ И ДРУГА СПЕЦИФИЧНА ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАРТИДАТА

Произведен от:	
Дата на производство:	
Дата на изтичане на срока на годност:	ДД/МММ/ГГГГ

9. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползаното лекарство или отпадъчните материали трябва да изхвърлят в съответствие с местните указания за работа с отпадъчни материали от човешки произход.

10. КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА

Име на пациента:

Дата на раждане на пациента:

SEC:

Ид. № на поръчката:

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1648/001

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

CARVYKTI $3.2 \times 10^6 - 1.0 \times 10^8$ клетки инфузионна дисперсия цилтакабтаген автолевцел (CAR+ жизнеспособни Т клетки) (ciltacabtagene autoleucel (CAR+ viable T cells))

▼ Това лекарство подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Лекарят или медицинска сестра ще Ви дадат сигнална карта за пациента, която съдържа важна информация за безопасност по отношение на лечението с CARVYKTI. Прочетете я внимателно и спазвайте указанията в нея.
- Носете сигналната карта на пациента със себе си винаги и я показвайте на всеки лекар или медицинска сестра, които Ви прегледват, или ако постъпите в болница.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява CARVYKTI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи CARVYKTI
3. Как се прилага CARVYKTI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява CARVYKTI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява CARVYKTI и за какво се използва

- CARVYKTI е вид лекарство, наречено „терапия с генно модифицирани клетки“, което е приготвено специално за Вас от Вашите собствени бели кръвни клетки, наречени Т клетки.
- CARVYKTI се използва за лечение на възрастни пациенти с рак на костния мозък, наречен мултиплен миелом. Лекарството се прилага, когато най-малко три други вида лечение не са подействали.

Как действа CARVYKTI

- Белите кръвни клетки, взети от Вашата кръв, са модифицирани в лаборатория, като в тях е вмъкнат ген, който им дава възможност да произвеждат протеин, наречен химерен антигенен рецептор (CAR).
- CAR може да се прикрепя към специфичен протеин на повърхността на миеломните клетки, което позволява на белите Ви кръвни клетки да разпознават и атакуват миеломните клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи CARVYKTI

Не трябва да Ви се прилага CARVYKTI

- ако сте алергични към някоя от съставките на това лекарство (изброени в точка 6).

- ако сте алергични към някоя от съставките на лекарствата, които ще Ви бъдат приложени преди лечението с CARVYKTI за намаляване на броя на белите кръвни клетки в кръвта (терапия за лимфоцитно изчерпване) (вижте също и точка 3 „Как се прилага CARVYKTI“).

Ако подозирате, че може да сте алергични, посъветвайте се с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви се приложи CARVYKTI, ако имате:

- настоящи или минали проблеми от страна на нервната система, като напр. припадъци, инсулт, новопоявила се или влошаваща се загуба на паметта
- някакви проблеми с белите дробове, сърцето или кръвното налягане (ниско или високо)
- чернодробни или бъбречни проблеми
- признаци и симптоми на реакция на присадката срещу приемателя. Това се случва, когато трансплантираните клетки атакуват Вашия организъм, като причиняват симптоми като обрив, гадене, повръщане, диария и кървави изпражнения.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, преди да Ви се приложи CARVYKTI.

Изследвания и прегледи

Преди да Ви бъде приложен CARVYKTI, Вашият лекар:

- ще провери нивото на кръвните клетки в кръвта Ви
- ще провери белите дробове, сърцето и кръвното налягане
- ще потърси признаци на инфекция - евентуална инфекция ще бъде лекувана преди да Ви се приложи CARVYKTI
- ще провери дали ракът Ви не се влошава
- ще провери за хепатит В, хепатит С или инфекция с ХИВ
- ще провери дали сте имали ваксинация през последните 6 седмици или планирате такава през следващите няколко месеца.

След лечение с CARVYKTI, Вашият лекар:

- редовно ще проверява кръвната Ви картина, тъй като броят на кръвните клетки и други кръвни компоненти може да спадне.

Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите повишена температура, студени тръпки или някакви признаци или симптоми на инфекция, ако се чувствате уморени или имате синини или кървене.

Внимавайте за сериозни нежелани реакции

Съществуват сериозни нежелани реакции, за които трябва веднага да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра и които може да налагат незабавна медицинска помощ. Вижте точка 4 „Сериозни нежелани реакции“.

Деца и юноши

CARVYKTI не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като лекарството не е проучвано в тази възрастова група и не е известно дали то е безопасно и ефективно.

Други лекарства и CARVYKTI

Преди да Ви се приложи CARVYKTI, кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, особено:

- лекарства, които отслабват имунната система, като напр. кортикостероиди.

Тези лекарства може да повлияят ефекта на CARVYKTI.

Ваксини и CARVYKTI

Не трябва да Ви бъдат правени някои ваксини, наречени живи ваксини:

- през 6-те седмици преди да Ви бъде направен кратък курс на химиотерапия (наречен химиотерапия за лимфоцитно изчерпване) за подготовка на организма Ви за клетките в CARVYKTI.
- след лечение с CARVYKTI, докато имунната Ви система се възстановява.

Говорете с Вашия лекар, ако трябва да Ви се направят някакви ваксинации.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди да Ви се приложи това лекарство.

- Това е така, защото ефектите на CARVYKTI при бременни или жени, които кърмят, не са известни.
- CARVYKTI може да навреди на Вашето неродено дете или кърмаче.

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна след лечение с CARVYKTI, говорете незабавно с Вашия лекар.

Трябва да направите тест за бременност преди началото на лечението. CARVYKTI трябва да се прилага само ако резултатите показват, че не сте бременна.

Ако сте лекувана с CARVYKTI, трябва да обсъдите евентуалните си планове за бъдеща бременност с Вашия лекар.

Шофиране и работа с инструменти или машини

CARVYKTI може силно да повлияе способността Ви за шофиране и работа с инструменти или с машини, като предизвика нежелани реакции, които може:

- да Ви накарат да се чувствате уморени
- да имате проблеми с равновесието и координацията
- да се чувствате объркани, слаби или замаяни.

Не шофирайте и не използвайте инструменти или машини най-малко 8 седмици след прилагане на CARVYKTI и ако тези симптоми се възобновят.

CARVYKTI съдържа диметил сулфоксид (DMSO) и канамицин

Това лекарство съдържа DMSO (вещество, използвано за консервиране на замразени клетки) и може да съдържа следи от канамицин (аминогликозиден антибиотик), като и двете могат понякога да предизвикат алергични реакции. Вашият лекар ще Ви наблюдава за признаци на възможни алергични реакция.

3. Как се прилага CARVYKTI

CARVYKTI винаги ще Ви се прилага от медицински специалист в квалифициран център за лечение.

Приготвяне на CARVYKTI от Ваши собствени кръвни клетки

CARVYKTI е направен от Ваши собствени бели кръвни клетки. Ваши кръвни клетки ще се вземат, за да се приготви лекарство за Вас.

- Вашият лекар ще вземе малко кръв, като използва катетър (тръбичка), поставен във вената Ви.
- Известно количество от белите кръвни клетки се отделя от кръвта Ви, а останалата кръв се връща във вената. Този процес се нарича „левкофереза“.
- Този процес може да продължи 3 до 6 часа и може да се наложи да се повтори.
- Вашите бели кръвни клетки се изпращат в производствения център, където те се модифицират, за да се изготви CARVYKTI. Този процес отнема около 4 седмици.

- Докато се изготвя CARVYKTI, може да получавате други лекарства за лечение на мултипления миелом. Това се прави, за да не настъпи влошаване.

Лекарства, прилагани преди лечение с CARVYKTI

Няколко дни преди това - ще Ви се приложи лечение, наречено „терапия за лимфоцитно изчерпване“ за подготовка на организма Ви за получаване на CARVYKTI. Това лечение намалява броя на белите кръвни клетки в кръвта, така че броят на генетично модифицираните бели кръвни клетки в CARVYKTI да може да се увеличи, когато бъдат върнати в организма Ви.

30 до 60 минути преди това - може да Ви се приложат други лекарства. Те може да включват:

- антихистаминови лекарства за алергична реакция, като напр. дифенхидрамин
- лекарства за повишена температура, като напр. парацетамол.

Вашият лекар или медицинска сестра ще проверят внимателно дали лечението с CARVYKTI, което Ви се прилага, е от Вашите собствени бели кръвни клетки.

Как ще Ви се приложи CARVYKTI

CARVYKTI е еднократно лечение. То няма да Ви се прилага отново.

- Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви приложат CARVYKTI капково във вената. Това се нарича „интравенозна инфузия“ и тя обикновено продължава по-малко от 60 минути.

CARVYKTI е генетично модифицираната версия на Ваши бели кръвни клетки.

- Медицинският специалист, който работи с CARVYKTI, ще вземе подходящи предпазни мерки за предотвратяване на възможността за пренасяне на инфекциозни заболявания.
- Той ще спазва също и местните указания за почистване или изхвърляне на всеки материал, който е бил в контакт с CARVYKTI.

След като Ви се приложи CARVYKTI

- Планирайте да останете близо до болницата, където сте лекувани, за най-малко 4 седмици след като Ви се приложи CARVYKTI.
 - ще трябва да се връщате в болницата всеки ден за най-малко 14 дни, след като Ви е приложен CARVYKTI. Това е необходимо, за да може Вашият лекар да проверява дали лечението действа и да Ви лекува, ако получите някакви нежелани реакции. Ако развие сериозни нежелани реакции, може да се наложи да останете в болницата до овладяване на нежеланите реакции и докато не стане безопасно да напуснете.
 - Ако пропуснете някое насрочено посещение, обадете се на Вашия лекар или в квалифицирания център за лечение възможно най-скоро, за да насрочите нов час.
- Ще бъдете помолени да се включите в регистър за най-малко 15 години, за да се наблюдава здравословното Ви състояние и да се разберат по-добре дългосрочните ефекти на CARVYKTI.
- Наличието на CARVYKTI в кръвта Ви може да повлияе на някои тестове за ХИВ така, че те да покажат фалшиво положителен резултат за ХИВ, въпреки че може да сте ХИВ отрицателни.
- Не дарявайте кръв, органи, тъкани или клетки за трансплантация, след като Ви е прилаган CARVYKTI.

4 Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

CARVYKTI може да предизвика нежелани реакции, които може да бъдат сериозни или животозастрашаващи.

Сериозни нежелани реакции

Потърсете веднага медицинска помощ, ако получите някои от следните сериозни нежелани реакции, които може да бъдат тежки и фатални.

- Сериозна имунна реакция, известна като „синдром на освобождаване на цитокини“, като някои признаци включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- студени тръпки, повишена температура (38°C или по-висока),
- ускорена сърдечна дейност, затруднено дишане,
- ниско кръвно налягане, което може да причини замаяване или световъртеж.

- Ефекти върху нервната система, симптомите на които може да възникнат дни или седмици след получаване на инфузията, като първоначално може да бъдат едва доловими. Някои от тези симптоми може да бъдат признаци на сериозна имунна реакция, наречена „синдром на невротоксичност, свързан с имунните ефекторни клетки“ (ICANS):

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- обърканост,
- намалена бдителност, дезориентация, тревожност, загуба на паметта,
- затруднен говор или неясна реч,
- забавени движения, промени в почерка

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- загуба на координация, засягаща движението и равновесието,
- затруднение при четене, писане и разбиране на думите,
- промени на личността, които може да включват неразговорчивост, загуба на интерес към ежедневни дейности и масковидно изражение на лицето

Ако забележите някоя от споменатите нежелани реакции, потърсете веднага медицинска помощ.

Други нежелани реакции

Другите нежелани реакции са изброени по-долу. Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някоя от тези нежелани реакции.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- инфекция на носа, синусите или гърлото (простуда)
- бактериална инфекция
- кашлица, недостиг на въздух
- главоболие
- болка, включително мускулна и ставна болка
- стомашна болка
- подуване, предизвикано от натрупване на течност в организма
- усещане за много силна умора
- гадене, намален апетит, запек, повръщане, диария
- проблеми с движението, включващи мускулни спазми, мускулна скованост,
- отклонения в кръвните изследвания, които показват:
 - нисък брой на белите кръвни клетки (включително неутрофили и лимфоцити), който може да се прояви с инфекция и повишена температура,
 - ниски нива на тромбоцитите (клетки, които помагат за съсирването на кръвта) и на червените кръвни клетки
 - ниски нива на калций, натрий, калий, магнезий, фосфати в кръвта
 - ниски нива на албумин, вид протеин в кръвта

- ниски нива на фибриноген, вид протеин в кръвта, което затруднява кръвосъсирването
- повишени нива на протеин, наречен феритин в кръвта
- повишени нива на ензими в кръвта, наречени алкална фосфатаза, лактат дехидрогеназа, гамаглутамилтрансфераза и трансаминази
- ниско ниво на кислород в кръвта, което предизвиква недостиг на въздух, кашлица, главоболие и обърканост
- повишено кръвно налягане.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- увреждане на нервите, което може да предизвика мравучкане, изтръпване, болка или загуба на усещане за болка
- неправилна сърдечна дейност
- кръвене, което може да бъде тежко, наречено кръвоизлив
- бъбречна недостатъчност
- пневмония (инфекция на белите дробове)
- вирусна инфекция
- тежка инфекция в цялото тяло (сепсис)
- сериозна имунна реакция, засягаща кръвните клетки - може да доведе до увеличен черен дроб и далак, наречена „хемофагоцитна лимфохистиоцитоза“
- треперене на мускул
- безсъние
- лека слабост в мускулите, причинена от увреждане на нервите
- високо ниво на билирубин в кръвта
- повишено ниво в кръвта на протеин, наречен С-реактивен протеин, което може да е показателно за наличие на инфекция или възпаление
- ниски нива на антитела, наречени имуноглобулини, което може да доведе до инфекции
- тежко състояние на обърканост
- вид инфекция, причинена от херпесен вирус, наречен цитомегаловирус.

Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някоя от нежеланите реакции, изброени по-горе. Не се опитвайте да лекувате симптомите самостоятелно с други лекарства.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява CARVYKTI

Следната информация е предназначена само за лекари.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на опаковката и инфузионния сак след „Годен до:“.

Да се съхранява замразен в парната фаза на течен азот ($\leq -120^{\circ}\text{C}$) до размразяване за употреба. Да не се замразява повторно.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа CARVYKTI

Активното вещество е цилтакабтаген автолевцел.

Всеки инфузионен сак CARVYKTI съдържа клетъчна дисперсия цилтакабтаген автолевцел, съдържаща $3,2 \times 10^6$ до $1,0 \times 10^8$ CAR-положителни жизнеспособни Т клетки, суспендирани в криоконсервиращ разтвор.

Инфузионен сак, съдържащ 30 ml или 70 ml инфузионна дисперсия.

Другите съставки са разтвор (Cryosstor CS5), използван за консервиране на замразените клетки (вижте точка 2 „CARVYKTI съдържа DMSO и канамицин“).

Това лекарство съдържа генетично модифицирани човешки клетки.

Как изглежда CARVYKTI и какво съдържа опаковката

CARVYKTI е безцветна до бяла клетъчна инфузионна дисперсия с жълти и розови нюанси, 30 ml или 70 ml, която се доставя в инфузионен сак съответно от 50 ml или 250 ml, индивидуално опакован в алуминиева криокасата.

Притежател на разрешението за употреба

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Производител

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

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: +353 1 800 709 122

Ísland

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

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

Österreich

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

Polska

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

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_безопасност_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

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ.

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

CARVYKTI не трябва да се облъчва, тъй като облъчването би могло да инактивира лекарствения продукт.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди работа със или приложение на лекарствения продукт

CARVYKTI трябва да се транспортира в рамките на лечебното заведение в затворени, нечушливи и непропускливи контейнери.

Този лекарствен продукт съдържа човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, които работят с CARVYKTI, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (да носят ръкавици, защитно облекло и защита за очите), за да избегнат потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

CARVYKTI трябва да остане $\leq -120^{\circ}\text{C}$ през цялото време до размразяването на съдържанието на сака за инфузия.

Подготовка преди приложение

Трябва да се координира времето за размразяване и за инфузия на CARVYKTI. Времето за инфузия трябва да се потвърди предварително и времето за започване на размразяването трябва да се адаптира, така че CARVYKTI да бъде на разположение за инфузия, когато пациентът е готов. След размразяване лекарственият продукт трябва да се приложи незабавно и инфузията трябва да завърши в рамките на 2,5 часа.

- Преди подготовката на CARVYKTI трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съответства на идентификаторите на пациента върху криокасетата на CARVYKTI и информационния лист на партидата. Инфузионният сак с CARVYKTI не трябва да се изважда от криокасетата, ако информацията на етикета, специфична за пациента, не съвпада с предвидения пациент.
- След потвърждаване на самоличността на пациента инфузионният сак с CARVYKTI трябва да извади от криокасетата.
- Преди размразяване инфузионният сак трябва да се провери за евентуални нарушения на целостта, като напр. пробиване или спукване. Не прилагайте, ако сакът е повреден, и се свържете с **Janssen-Cilag International NV**.

Размразяване

- Преди размразяване инфузионният сак трябва да се сложи в пластмасова торба, която може да се затваря плътно.
- CARVYKTI трябва да се размрази на $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ или на водна баня, или в устройство за сухо размразяване, докато престане да се вижда лед в инфузионния сак. Общото време от началото до завършването на размразяването не трябва да бъде повече от 15 минути.
- Инфузионният сак трябва да се извади от затворената пластмасова торба и да се подсуши. Съдържанието на инфузионния сак трябва внимателно да размеси, за да се разнесат струпванията на клетъчен материал. Ако останат видими клетъчни струпвания, внимателното размесване на съдържанието на сака трябва да продължи. Малките струпвания на клетъчен материал трябва да се разнесат с внимателно ръчно размесване. CARVYKTI не трябва да се филтрира предварително в друг контейнер, да се промива, да се центрофугира и/или ресуспендира в нова среда преди инфузията.
- След размразяване лекарственият продукт не трябва да се замразява или слага в хладилник повторно.

Приложение

- CARVYKTI е само за еднократно автоложно приложение.
- Преди инфузия и по време на възстановителния период осигурете наличие на тоцилизумаб и оборудване за спешна помощ. В случай на извънредна ситуация, когато няма наличност на тоцилизумаб поради недостиг, описан в каталога за липсващи

продукти на Европейската агенция по лекарствата, да се осигурят на място подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS вместо тоцилизумаб.

- Потвърдете съответствието на самоличността на пациента с идентификаторите на инфузионния сак с CARVYKTI и информационния лист на партидата. Не вливайте CARVYKTI, ако информацията върху специфичния за пациента етикет не съответства на предвидения пациент.
- След размразяване цялото съдържание на сака с CARVYKTI трябва да се приложи чрез интравенозна инфузия в рамките на 2,5 часа на стайна температура (20°C до 25°C), като се използва набор за инфузия с вграден филтър. Инфузията обикновено продължава по-малко от 60 мин.
- НЕ използвайте филтър за изчерпване на левкоцити.
- По време на инфузията на CARVYKTI внимателно размесвайте съдържанието на сака, за да се разнесат сгъстените на клетъчен материал.
- След вливане на цялото количество от сака промийте инфузионната система, включително и вградения филтър, с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се осигури доставянето на целия лекарствен продукт.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат при изхвърлянето на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт с CARVYKTI (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за работа с материал от човешки произход.

Предприемане на мерки в случай на случайна експозиция

При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материал от човешки произход. Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с CARVYKTI, трябва да бъдат обеззаразени с подходящ дезинфектант.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД
УСЛОВИЕ, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заключения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба под условие**

Предвид заявлението, CHMP е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба под условие, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.