

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1,0 \times 10^8$ buněk infuzní disperze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Přípravek CARVYKTI (ciltacabtagenum autoleucelum) je geneticky modifikovaný autologní buněčný přípravek obsahující T-lymfocyty transdukované *ex vivo* za použití replikace neschopného lentivirového vektoru kódujícího chimérický antigenní receptor (CAR) proti antigenu maturace B-buněk (B-cell maturation antigen - BCMA) obsahující dvě jednodoménové protilátky spojené s kostimulační doménou 4-1BB a se signální doménou CD3-zeta.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden infuzní vak přípravku CARVYKTI specifický pro pacienta obsahuje ciltacabtagenum autoleucelum o koncentraci autologních T-lymfocytů geneticky modifikovaných k expresi chimérického antigenního receptoru proti BCMA (CAR-pozitivní životaschopné T-lymfocyty), která je závislá na šarži (viz bod 4.2). Léčivý přípravek je zabalen do jednoho infuzního vaku obsahujícího infuzní disperzi buněk obsahující $3,2 \times 10^6$ až $1,0 \times 10^8$ CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů suspendovaných v kryokonzervačním roztoku.

Infuzní vak obsahuje 30 nebo 70 ml infuzní disperze.

Buněčné složení a konečný počet buněk závisí na tělesné hmotnosti pacienta a mezi jednotlivými šaržemi pro pacienty se liší. Vedle T-lymfocytů mohou být přítomny přirozené NK buňky.

Kvantitativní informace o léčivém přípravku včetně celkové koncentrace životaschopných buněk, objemu disperze a celkového počtu CAR+ buněk v jednom vaku a dodané dávce jsou uvedeny v informačním listu šarže, který je přiložen do kryokazety používané k přepravě přípravku CARVYKTI.

Pomocná látka (pomocné látky) se známým účinkem

Jedna dávka přípravku CARVYKTI obsahuje 0,05 ml dimethylsulfoxidu (DMSO) na ml a residuální kanamycin (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní disperze

Bezbarvá až bílá disperze s odstíny bílé, žluté a růžové.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek CARVYKTI je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň tři předchozí terapie zahrnující imunomodulátor,

inhibitor proteazomu, a protilátku proti CD38 a kteří během poslední léčby vykázali progresi onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek CARVYKTI musí být podáván v kvalifikovaném léčebném centru.

Léčba má být zahájena pod vedením a dohledem zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s léčbou hematologických malignit a vyškoleného k podávání přípravku CARVYKTI a v léčbě pacientů tímto přípravkem.

Před podáním infuze musí mít kvalifikované léčebné centrum k dispozici nejméně 1 dávku tocilizumabu pro případ syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) a přístup k další dávce během 8 hodin po každé předchozí dávce (viz bod 4.4). Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný kvůli nedostatku zaevidovaném v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí být před podáním infuze k dispozici jiné vhodné alternativy k léčbě CRS místo tocilizumabu.

Před podáním infuze a během období zotavování musí být k dispozici vybavení pro léčbu naléhavých stavů.

Dávkování

Přípravek CARVYKTI je určen k autolognímu použití (viz bod 4.4).

Léčba sestává z jednorázové infuzní dávky obsahující disperzi CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů v jednom infuzním vaku.

Cílová dávka je $0,75 \times 10^6$ CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti (nepřesahující $1,0 \times 10^8$ CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů).

Pacienti s tělesnou hmotností 100 kg a méně: $0,5 - 1,0 \times 10^6$ CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti.

Pacienti s tělesnou hmotností vyšší než 100 kg: $0,5 - 1,0 \times 10^8$ CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů (bez ohledu na tělesnou hmotnost).

Další informace týkající se dávky naleznete v příloženém informačním listu šarže (LIS).

Překlenovací léčba

Před infuzí přípravku CARVYKTI zvažte podání překlenovací léčby podle volby předepisujícího lékaře s cílem redukovat nádorovou nálož nebo stabilizovat onemocnění (viz bod 4.4).

Příprava před léčbou (lymfodepleční režim)

Lymfodepleční režim se musí odložit, pokud má pacient po předcházející překlenovací léčbě závažné nežádoucí účinky (včetně klinicky významné aktivní infekce, srdeční toxicity a plicní toxicity) (viz bod 5.1).

Před zahájením lymfodeplečního režimu musí být potvrzena dostupnost přípravku CARVYKTI.

Lymfodepleční režim, sestávající z cyklofosfamidu 300 mg/m^2 intravenózně a fludarabinu 30 mg/m^2 intravenózně, se musí podávat každý den po dobu 3 dní. Infuze přípravku CARVYKTI se musí podat 5 až 7 dní po zahájení lymfodeplečního režimu. Pokud toxicita lymfodeplečního režimu neklesne na stupeň 1 nebo méně během doby delší než 14 dní, což má za následek odložení podání přípravku CARVYKTI, musí se lymfodepleční režim podat znovu po nejméně 21 dnech od první dávky prvního lymfodeplečního režimu.

Ohledně úpravy dávky cyklofosfamidu a fludarabinu si přečtěte odpovídající souhrny údajů o přípravcích pro cyklofosfamid a fludarabin.

Premedikace

Všem pacientům se 30 až 60 minut před infuzí přípravku CARVYKTI musí podat následující předinfuzní medikace:

- antipyretikum (650 až $1\,000$ mg paracetamolu perorálně nebo intravenózně).

- antihistaminikum (25 až 50 mg difenhydraminu nebo jeho ekvivalentu perorálně nebo intravenózně).

Systémové kortikosteroidy se nemají profylakticky používat, protože by mohly interferovat s aktivitou přípravku CARVYKTI.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let není úprava dávky nutná.

Pacienti séropozitivní na virus hepatitidy B (HBV), virus hepatitidy C (HCV) nebo virus lidské imunodeficiency (HIV)

S výrobou přípravku CARVYKTI pro pacienty s pozitivním testem na HIV, aktivní HBV nebo aktivní HCV nejsou v současné době žádné zkušenosti. Před odběrem buněk na výrobu přípravku se musí provést screening na HBV, HCV a HIV a další infekční agens.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku CARVYKTI u dětí mladších 18 let nebyly stanoveny.

Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek CARVYKTI je určen pouze k intravenóznímu podání.

NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

Příprava přípravku CARVYKTI k infuzi

Před infuzí a během období zotavování musí být zaručena dostupnost tocilizumabu, nebo vhodné alternativy pro výjimečné případy, kdy tocilizumab nebude dostupný kvůli nedostatku, který je zaevidován v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, a vybavení pro léčbu naléhavých stavů.

Před podáním infuze musí být potvrzeno, že totožnost pacienta odpovídá identifikačním údajům pacienta uvedeným na kryokazetě s přípravkem CARVYKTI, infuzním vaku a na informačním listu šarže (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek se nesmí rozmrazit, dokud nebude možné jej použít. Načasování rozmrazení přípravku CARVYKTI a infuze se má zkoordinovat; čas infuze je třeba potvrdit předem a čas zahájení rozmrazování se musí upravit tak, aby byl přípravek CARVYKTI k dispozici pro infuzi, až bude pacient připravený. Léčivý přípravek se má podat ihned po rozmrazení a infuze se má dokončit do 2,5 hodiny po rozmrazení.

Podrobný návod k přípravě, podání, opatřením, která je třeba učinit při náhodné expozici a k likvidaci přípravku CARVYKTI je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Je třeba zvážit kontraindikace lymfodepleční chemoterapie a podpůrné léčby.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Musí být splněny požadavky na sledovatelnost buněčných léčivých přípravků pro moderní terapie. Aby byla zajištěna sledovatelnost, musí být po dobu 30 let po uplynutí doby použitelnosti léčivého přípravku uchovávan záznam s názvem léčivého přípravku, číslem šarže a jménem léčeného pacienta.

Obecná doporučení

Autologní podání

Přípravek CARVYKTI je určen výhradně k autolognímu podání a za žádných okolností se nesmí podat jiným pacientům. Přípravek CARVYKTI se nesmí podat, pokud se informace na štítcích přípravku a informačním listu šarže neshodují s identitou pacienta.

Klinické vyšetření před infuzí přípravku CARVYKTI

Infuze přípravku CARVYKTI se musí odložit, pokud má pacient některý z následujících stavů:

- klinicky významná aktivní infekce nebo zánětlivé poruchy,
- nehematologická toxicita lymfodeplečního režimu spočívajícího v podávání cyklofosfamidu a fludarabinu stupně ≥ 3 , kromě nauzey, zvracení, průjmu nebo zácpy stupně 3. Infuze přípravku CARVYKTI se musí odložit, dokud se tyto příhody neupraví na stupeň ≤ 1 ,
- aktivní reakce štěpu proti hostiteli.

U pacientů s aktivním významným onemocněním centrálního nervového systému (CNS) nebo s neadekvátní funkcí ledvin, jater, plic nebo srdce nebo s takovými stavy v anamnéze je vyšší pravděpodobnost, že budou zranitelnější z pohledu následků níže popsanych nežádoucích účinků a tito pacienti vyžadují zvláštní pozornost. S použitím přípravku CARVYKTI u pacientů s postižením CNS myelomem nebo jiným stávajícím klinicky relevantním onemocněním CNS nejsou žádné zkušenosti. Účinnost/bezpečnost přípravku CARVYKTI u pacientů dříve léčených jinými anti-BCMA terapiemi není známa.

O účinnosti/bezpečnosti přípravku CARVYKTI u opakovaně léčených pacientů jsou k dispozici omezené důkazy.

Monitorování po infuzi

Pacienty je nutno 14 dní po infuzi přípravku CARVYKTI monitorovat denně na kvalifikovaném klinickém pracovišti, poté pravidelně další 2 týdny po infuzi přípravku CARVYKTI s ohledem na známky a příznaky CRS, neurologických příhod a dalších toxicit (viz bod 4.4).

Pacienty je nutno poučit, aby nejméně 4 týdny po infuzi setrvali v blízkosti kvalifikovaného klinického pracoviště.

Syndrom z uvolnění cytokinů

Po infuzi přípravku CARVYKTI se může objevit syndrom z uvolnění cytokinů, včetně fatálních nebo život ohrožujících reakcí.

CRS se po infuzi přípravku CARVYKTI vyskytl u téměř všech pacientů, přičemž většina případů byla stupně 1 nebo stupně 2 (viz bod 4.8). Medián doby od infuze přípravku CARVYKTI (1. den) do nástupu CRS byl 7 dní (rozmezí: 1 až 12 dní). U přibližně 90 % pacientů se CRS objevil po 3. dni po infuzi přípravku CARVYKTI.

Téměř ve všech případech se doba trvání CRS pohybovala od 1 do 15 dní (medián 4 dny).

U devadesáti procent pacientů CRS trval ≤ 7 dní.

Klinické známky a příznaky CRS mohou kromě jiného zahrnovat horečku (s třesavkou nebo bez ní), zimnici, hypotenzi, hypoxii a zvýšené hodnoty jaterních enzymů. Potenciálně život ohrožující komplikace CRS mohou zahrnovat srdeční dysfunkci, neurologickou toxicitu a hemofagocytární lymfohistiocytózu (HLH). U pacientů, u kterých se vyvine HLH, může být zvýšené riziko závažného krvácení. Pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky těchto příhod, včetně horečky. Rizikové faktory závažného CRS zahrnují vysokou nádorovou nálož před infuzí, aktivní infekci a časný nástup horečky nebo horečku přetrvávající po 24 hodinách symptomatické léčby.

Infuze přípravku CARVYKTI se musí odložit, pokud se u pacienta nevyřešily závažné nežádoucí účinky předcházející lymfodepleční nebo překlenovací léčby (včetně srdeční toxicity a plicní toxicity), pokud u pacienta dochází k rychlé progresi onemocnění a pokud má klinicky významnou aktivní infekci (viz bod 4.2). Je nutno poskytnout příslušnou profylaxi a léčbu infekcí, přičemž před infuzí přípravku CARVYKTI je nutno zajistit úplné vymizení jakékoli aktivní infekce. Infekce se rovněž mohou objevit souběžně s CRS a mohou zvyšovat riziko fatálních příhod.

Před infuzí musí být zajištěna nejméně jedna dávka tocilizumabu pro případ vzniku CRS. Kvalifikované léčebné centrum musí mít přístup k další dávce tocilizumabu do 8 hodin po každé předchozí dávce. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab nebude k dispozici kvůli nedostatku zaevidovaném v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí mít léčebné centrum místo tocilizumabu přístup ke vhodným alternativám léčby CRS. Pacienty je nutno 14 dní po infuzi přípravku CARVYKTI monitorovat denně v kvalifikovaném klinickém pracovišti s ohledem na známky a příznaky CRS, poté pravidelně další 2 týdny po infuzi přípravku CARVYKTI.

Pacienty je nutno poučit, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se kdykoli objeví známky nebo příznaky CRS. Při prvních známkách CRS je nutno pacienta ihned vyšetřit s ohledem na hospitalizaci, přičemž podle údajů v tabulce 1 uvedené níže je nutno zahájit podpůrnou léčbu, tocilizumab nebo tocilizumab a kortikosteroidy.

U pacientů se závažným nebo nereagujícím CRS je nutno zvážit vyšetření zaměřené na HLH. U pacientů s vysokou nádorovou náloží před infuzí, časným nástupem horečky nebo horečkou přetrvávající i po 24 hodinách je nutno zvážit časně nasazení tocilizumabu. Během CRS je třeba se vyhnout použití myeloidních růstových faktorů, zejména faktoru stimulujícího kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF). U pacientů s vysokou nádorovou náloží před infuzí přípravku CARVYKTI zvažte snížení výchozí nálože pomocí překlenovací léčby (viz bod 4.2).

Léčba syndromu z uvolnění cytokinů souvisejícího s přípravkem CARVYKTI

Při podezření na CRS postupujte při léčbě podle doporučení v tabulce 1. Při CRS je nutno podle potřeby podávat podpůrnou péči (včetně antipyretik, i.v. tekutin, vasopresorů, doplňkového kyslíku atd., výčet tím není omezen). Je nutno zvážit laboratorní testování s cílem sledovat diseminovanou intravaskulární koagulaci, hematologické parametry i plicní, srdeční, renální a jaterní funkce. U pacientů, u kterých se vyvine CRS a HLH vysokého stupně, které budou nadále závažné nebo život ohrožující po předchozím podání tocilizumabu a kortikosteroidů, lze zvážit jiné monoklonální protilátky zacílené na cytokiny (například proti IL1 a/nebo proti TNF α) nebo léčbu zaměřenou na snížení a eliminaci CAR T-lymfocytů.

Pokud v průběhu CRS současně vznikne podezření na neurologickou toxicitu, podávejte:

- kortikosteroidy podle agresivnější intervence založené na stupni CRS a neurologické toxicity v tabulkách 1 a 2,
- tocilizumab podle stupně CRS v tabulce 1,
- protizáchvatovou medikaci podle neurologické toxicity v tabulce 2.

Tabulka 1: Stupně CRS a pokyny k léčbě

Stupeň CRS ^a	Tocilizumab ^b	Kortikosteroidy ^f
Stupeň 1 Teplota $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ^c	Lze zvážit tocilizumab 8 mg/kg intravenózně (i.v.) po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).	Neuplatňuje se
Stupeň 2 Příznaky vyžadují střední intervenci a reagují na ni. Teplota $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ s: hypotenzí nevyžadující vasopresorika a/nebo hypoxií vyžadující kyslík kanylou ^e nebo nosními brýlemi	Podávejte tocilizumab 8 mg/kg i.v. po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg). Podle potřeby každých 8 hodin opakujte podání tocilizumabu, pokud neodpovídá na intravenózní tekutiny do 1 litru nebo zvýšené doplňování kyslíku.	Zvažte methylprednisolon 1 mg/kg intravenózně (i.v.) dvakrát denně nebo dexamethason (např. 10 mg i.v. každých 6 hodin).

<p>nebo</p> <p>orgánovou toxicitou stupně 2.</p>	<p>Pokud do 24 hodin nedojde ke zlepšení nebo dojde k rychlé progresi, opakujte podání tocilizumabu a zvyšte dávku dexamethasonu (20 mg i.v. každých 6 až 12 hodin).</p> <p>Po 2 dávkách tocilizumabu zvažte alternativní anticytokinová léčiva^d</p> <p>Nepřekračujte 3 dávky tocilizumabu za 24 hodin nebo celkem 4 dávky.</p>	
<p>Stupeň 3</p> <p>Příznaky vyžadují agresivní intervenci a reagují na ni.</p> <p>Teplota $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ s:</p> <p>hypotenzí vyžadující jeden vasopresor s vasopresinem nebo bez něj a/nebo</p> <p>hypoxií vyžadující kyslík podávaný vysokým průtokem nosní kanylou^e, obličejovou maskou, jednosměrnou výdechovou maskou nebo maskou s Venturiho tryskou</p> <p>nebo</p> <p>orgánovou toxicitou stupně 3 nebo zvýšením aminotransferáz stupně 4.</p>	<p>Podle stupně 2</p>	<p>Podávejte methylprednisolon 1 mg/kg i.v. dvakrát denně nebo dexamethason (např. 10 mg i.v. každých 6 hodin).</p>
	<p>Pokud do 24 hodin nedojde ke zlepšení nebo dojde k rychlé progresi, opakujte podání tocilizumabu a zvyšte dávku dexamethasonu (20 mg i.v. každých 6 až 12 hodin).</p> <p>Pokud do 24 hodin nedojde ke zlepšení nebo pokračuje rychlá progresi, přejděte na methylprednisolon 2 mg/kg i.v. každých 12 hodin.</p> <p>Po 2 dávkách tocilizumabu zvažte alternativní anticytokinová léčiva^d</p> <p>Nepřekračujte 3 dávky tocilizumabu za 24 hodin nebo celkem 4 dávky.</p>	
<p>Stupeň 4</p> <p>Život ohrožující příznaky. Vyžaduje ventilační podporu, kontinuální veno-venózní hemodialýzu (CVVHD).</p> <p>Teplota $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ s:</p> <p>hypotenzí vyžadující více vasopresorů (kromě vasopresinu) a/nebo</p> <p>hypoxií vyžadující podávání kyslíku pod tlakem (např. CPAP, BiPAP, intubace a mechanická ventilace)</p> <p>nebo</p> <p>orgánovou toxicitou stupně 4 (kromě zvýšení aminotransferáz).</p>	<p>Podle stupně 2</p>	<p>Podávejte dexamethason 20 mg i.v. každých 6 hodin.</p>
	<p>Po 2 dávkách tocilizumabu zvažte alternativní anticytokinová léčiva^d. Nepřekračujte 3 dávky tocilizumabu za 24 hodin nebo celkem 4 dávky.</p> <p>Pokud během 24 hodin nedojde ke zlepšení, zvažte methylprednisolon (1 až 2 g i.v., v případě potřeby opakujte každých 24 hodin; snižujte dávku podle klinické potřeby) nebo jiná imunosupresiva (např. jiné terapie zaměřené proti T lymfocytům).</p>	

- ^a Na základě klasifikačního systému ASTCT 2019 (Lee et.al, 2019) upraveného tak, aby zahrnoval orgánovou toxicitu.
- ^b Podrobnější pokyny naleznete v preskripční informaci k tocilizumabu. Zvažte alternativní opatření (viz body 4.2 a 4.4).
- ^c Ve vztahu k CRS. Horečka se nemusí vyskytovat vždy souběžně s hypotenzí nebo hypoxií, protože může být maskována intervencemi, jakými jsou podání antipyretik nebo anticytokinové léčby (např. tocilizumabu nebo steroidů). Absence horečky nemá vliv na rozhodování o léčbě CRS. V takovém případě se léčba CRS řídí podle hypotenze a/nebo hypoxie a závažnějšího příznaku, který nesouvisí s žádnou jinou příčinou.
- ^d Při nereagujícím CRS lze na základě praxe daného pracoviště zvážit monoklonální protilátky zacílené na cytokiny (například anti-IL1, jako je anakinra).
- ^e Nosní kanyla s nízkým průtokem je definovaná průtokem ≤ 6 l/min a nosní kanyla s vysokým průtokem > 6 l/min.
- ^f Pokračujte v podávání kortikosteroidů, dokud příhoda nebude stupně 1 nebo nižšího; snižujte dávky steroidů, pokud bude celková expozice kortikosteroidům delší než 3 dny.

Neurologická toxicita

Po léčbě přípravkem CARVYKTI se často objevuje neurologická toxicita, která může být fatální nebo život ohrožující (viz bod 4.8). Neurologické toxicity zahrnovaly ICANS, toxicitu postihující hybnost a neurokognitivní funkce se známkami a příznaky parkinsonismu, Guillainova-Barrého syndromu, periferních neuropatií a obrn hlavových nervů. Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích těchto neurologických toxicit a o opožděné povaze nástupu některých z těchto toxicit. Pacienty je třeba poučit, aby ihned vyhledali lékařskou pomoc s cílem dalšího vyšetření a léčby, pokud se kdykoli objeví známky nebo příznaky některé z těchto neurologických toxicit.

Syndrom neurotoxicity spojený s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

Pacienti léčení přípravkem CARVYKTI mohou být po léčbě přípravkem CARVYKTI postiženi fatálním nebo život ohrožujícím ICANS, a to i před nástupem CRS, souběžně s CRS, po vymizení CRS nebo i v případě absence CRS. Příznaky zahrnovaly afázii, pomalou řeč, dysgrafii, encefalopatii, sníženou úroveň vědomí a stav zmatenosti.

U pacientů s velkou nádorovou náloží je před infuzí přípravku CARVYKTI nutno zvážit redukci výchozí nálože onemocnění pomocí překlenovací léčby, což by mohlo zmírnit riziko vzniku neurologické toxicity (viz bod 4.8). Pacienty je nutno čtyři týdny po infuzi sledovat s ohledem na výskyt známek nebo příznaků ICANS. Při prvních známkách ICANS je třeba ihned zvážit hospitalizaci a zahájení léčby s podpůrnou péčí, jak je uvedeno v tabulce 2 níže. K prevenci výskytu nebo zhoršení neurologické toxicity může být důležitá včasná detekce a agresivní léčba CRS nebo ICANS. Po zotavení z CRS a/nebo ICANS pacienty nadále sledujte s ohledem na známky a příznaky neurologické toxicity.

Léčba neurologické toxicity související s přípravkem CARVYKTI

Při prvních známkách neurologické toxicity zahrnující ICANS je nutno zvážit neurologické vyšetření. Je třeba vyloučit jiné příčiny neurologických příznaků. Při závažné nebo život ohrožující neurologické toxicitě poskytněte intenzivní péči a podpůrnou léčbu.

Pokud v průběhu neurologické toxicity vznikne podezření na souběžné CRS, podávejte:

- kortikosteroidy podle agresivnější intervence založené na stupni CRS a neurologické toxicity v tabulkách 1 a 2,
- tocilizumab podle stupně CRS v tabulce 1,
- protizáchvatovou medikaci podle neurologické toxicity v tabulce 2.

Tabulka 2: Pokyny k léčbě ICANS

Stupeň ICANS^a	Kortikosteroidy
Stupeň 1 Skóre ICE 7 až 9 ^b nebo snížená úroveň vědomí: probouzí se spontánně.	Zvažte dexamethason ^c v dávce 10 mg intravenózně každých 6 až 12 hodin po dobu 2 až 3 dnů. K profylaxi záchvatů křečí zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam).
Stupeň 2 Skóre ICE 3 až 6 ^b nebo snížená úroveň vědomí: probouzí se po oslovení.	Podávejte dexamethason ^c v dávce 10 mg intravenózně každých 6 hodin po dobu 2 až 3 dnů nebo déle, pokud příznaky přetrvávají. Pokud je celková expozice kortikosteroidům delší než 3 dny, zvažte postupné snižování dávky steroidu. K profylaxi záchvatů křečí zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam).
Stupeň 3 Skóre ICE 0 až 2 ^b (Pokud je skóre ICE 0, ale pacienta lze probudit (například je vzhůru s celkovou afázií) a je schopen podstoupit vyšetření) nebo snížená úroveň vědomí: probouzí se pouze po taktilním stimulu nebo záchvaty křečí, buď: <ul style="list-style-type: none">• jakýkoli klinický záchvat křečí, fokální nebo generalizovaný, který rychle ustoupí, nebo• nekonvulzivní záchvaty na EEG, které ustoupí po intervenci, nebo zvýšený nitrolební tlak (ICP): fokální/lokální edém při neurozobrazovací metodě ^d .	Podávejte dexamethason ^c v dávce 10 až 20 mg intravenózně každých 6 hodin. Pokud se po 48 hodinách neurologická toxicita nezlepší nebo pokud se zhorší, zvyšte dávku dexamethasonu ^c na nejméně 20 mg intravenózně každých 6 hodin; dávku snižujte během 7 dní, NEBO zvyšte dávku methylprednisolonu (1 g/den, v případě potřeby opakujte každých 24 hodin; dávku snižujte podle klinické indikace). K profylaxi záchvatů křečí zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam).

<p>Stupeň 4</p> <p>Skóre ICE 0^b (pacienta nelze probudit a není schopen podstoupit vyšetření ICE)</p> <p>nebo snížená úroveň vědomí, kdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacienta buď nelze probudit nebo k probuzení vyžaduje silné nebo opakované taktilní stimuly, nebo • je přítomen stupor nebo kóma, <p>nebo záchvaty křečí buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> • život ohrožující dlouhotrvající záchvat křečí (> 5 min), nebo • repetitivní klinické nebo elektrické záchvaty křečí bez návratu k normálu mezi nimi, <p>nebo motorické nálezy^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hluboká fokální motorická slabost, jako je hemiparéza nebo paraparéza, <p>nebo zvýšený nitrolební tlak/otok mozku se známami/příznaky jako jsou:</p> <ul style="list-style-type: none"> • difuzní otok mozku při zobrazovacích metodách vyšetření mozku nebo • decerebrační nebo dekortikační poloha nebo • obrna VI. hlavového nervu nebo • otok papily zrakového nervu nebo • Cushingova triáda 	<p>Podávejte dexamethason^c v dávce 10 až 20 mg intravenózně každých 6 hodin.</p> <p>Pokud se po 24 hodinách neurologická toxicita nezlepší nebo pokud se zhorší, zvýšte dávku methylprednisolonu (1 až 2 g/den, v případě potřeby opakujte každých 24 hodin; dávku snižujte podle klinické indikace).</p> <p>K profylaxi záchvatů křečí zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam).</p> <p>Při podezření na zvýšený nitrolební tlak/otok mozku zvažte hyperventilaci a hyperosmolární terapii. Podávejte methylprednisolon ve vysokých dávkách (1 až 2 g/den, v případě potřeby opakujte každých 24 hodin; dávku snižujte podle klinické indikace) a zvažte neurologické a/nebo neurochirurgické konzilium.</p>
--	---

EEG=elektroencefalogram; ICE=encefalopatie vyvolaná efektorovými buňkami imunitního systému
Poznámka: stupeň a léčba ICANS jsou určeny podle nejzávažnější příhody (skóre ICE, úroveň vědomí, záchvat křečí, motorické nálezy, zvýšený nitrolební tlak/otok mozku), kterou nelze přičíst k žádné jiné příčině.

^a Kritéria ASTCT 2019 pro určování stupně neurologické toxicity (Lee et.al, 2019).

^b Pokud je možné pacienta probudit a provést u něj vyšetření na ICE, proveďte vyšetření podle tabulky 3 uvedené níže.

^c Všechny odkazy na podání dexamethasonu znamenají dexamethason nebo jeho ekvivalent.

^d Nitrolební krvácení se souvisejícím otokem nebo bez něj se nepovažuje za rys neurotoxicity, a je z určování stupně ICANS vyloučeno. Jeho stupeň lze určit podle CTCAE v5.0.

^e Třes a myoklonus související s terapiemi založenými na efektorových buňkách imunitního systému lze klasifikovat podle CTCAE v5.0, nemají ale vliv na klasifikaci stupně ICANS.

Tabulka 3: Vyhodnocení encefalopatie vyvolané efektorovými buňkami imunitního systému (ICE)

Hodnocení encefalopatie vyvolané efektorovými buňkami imunitního systému (ICE)^a	
	Body
Orientovanost: orientovanost ohledně roku, měsíce, města, nemocnice	4
Pojmenovávání: pojmenujte 3 předměty (např. ukažte hodiny, pero, knoflík)	3
Sledování pokynů: (např. „Ukažte mi 2 prsty“ nebo „Zavřete oči a vyplázněte jazyk“)	1
Psaní: schopnost napsat standardní větu	1
Pozornost: odečítejte pozpátku po desíti ze 100	1

^a Skórování pomocí ICE:

-
- Skóre 10: žádné zhoršení
 - Skóre 7-9: ICANS stupně 1
 - Skóre 3-6: ICANS stupně 2
 - Skóre 0-2: ICANS stupně 3
 - Skóre 0: pacienta nelze probudit a hodnocení ICE u něj není možné provést: ICANS stupně 4

Pohybová a neurokognitivní toxicita se známkami a příznaky parkinsonismu

V klinických hodnoceních přípravku CARVYKTI byla hlášena neurologická toxicita hybnosti a neurokognitivní toxicita se známkami a příznaky parkinsonismu. Byl pozorován shluk příznaků s proměnlivou dobou nástupu zahrnující více než jednu doménu příznaků, včetně hybnosti (např. mikrografie, třes, bradykineze, rigidita, shrbený postoj, šoupavá chůze), kognitivních změn (např. ztráta paměti, poruchy pozornosti, zmatenost) a změn osobnosti (např. snížená mimika, oploštěné emoce, maskovitý obličej, apatie), často s nenápadným nástupem (např. mikrografie, oploštěné emoce), které u některých pacientů progredovaly do pracovní neschopnosti nebo neschopnosti o sebe pečovat. Všichni tito pacienti vykazovali kombinaci dvou nebo více faktorů, jako je vysoká výchozí nádorová zátěž (plasmatické buňky kostní dřeně ≥ 80 % nebo sérový M-spike ≥ 5 g/dl nebo volný lehký řetězec v séru ≥ 5 000 mg/l), předchozí CRS stupně 2 nebo vyššího, předchozí ICANS a vysoká expanze a perzistence CAR-T lymfocytů. Léčba levodopou/karbidopou (n=2) nebyla u těchto pacientů při zlepšování symptomatologie účinná.

Pacienty je třeba sledovat ohledně známek a příznaků parkinsonismu, které mohou mít zpožděný nástup, a mají být léčeni opatřeními podpůrné péče.

Guillainův-Barrého syndrom

Po léčbě přípravkem CARVYKTI byl hlášen Guillainův-Barrého syndrom (GBS). Hlášené příznaky zahrnují příznaky konzistentní s Millerovou-Fisherovou variantou GBS, motorickou slabost, poruchy řeči a polyradikuloneuritidu (viz bod 4.8).

Pacienty je třeba sledovat s ohledem na GBS. Pacienty s periferní neuropatií je třeba vyšetřit na GBS. V závislosti na závažnosti toxicity se má zvážit léčba intravenózním imunoglobulinem (IVIG) a intenzifikace na plasmferézu.

Periferní neuropatie

V klinických hodnoceních přípravku CARVYKTI byl hlášen výskyt periferní neuropatie, včetně senzorycké, motorické nebo senzorymotorické.

Pacienty je třeba sledovat ohledně známek a příznaků periferních neuropatií. V závislosti na závažnosti a progresi známek a příznaků se má zvážit léčba krátkodobými systémovými kortikosteroidy.

Obrny hlavových nervů

V klinických hodnoceních přípravku CARVYKTI byl hlášen výskyt obrny 7., 3., 5. a 6. hlavového nervu, z nichž některá byla bilaterální, zhoršení obrny hlavového nervu po zlepšení a výskyt periferní neuropatie u pacientů s obrnou hlavového nervu.

Pacienty je třeba sledovat ohledně známek a příznaků obrn hlavového nervu. V závislosti na závažnosti a progresi známek a příznaků se má zvážit léčba krátkodobými systémovými kortikosteroidy.

Prolongované a recidivující cytopenie

Po lymfodepleční chemoterapii a infuzi přípravku CARVYKTI mohou pacienti několik týdnů vykazovat cytopenii, která se musí léčit podle místních pokynů. Ve studii MMY2001 měli téměř všichni pacienti jeden nebo více cytopenických nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4. Většina pacientů měla medián doby od infuze do prvního nástupu cytopenie stupně 3 nebo 4 méně než dva týdny, přičemž většina pacientů se zotavila na stupeň 2 nebo nižší do 30. dne (viz bod 4.8).

Před infuzí přípravku CARVYKTI a po ní je třeba sledovat krevní obraz. Při trombocytopenii se má zvážit podpůrná péče s transfuzemi. Prolongovaná neutropenie je spojena se zvýšeným rizikem

infekce. Myeloidní růstové faktory, zejména GM-CSF, mají potenciál zhoršit příznaky CRS a během prvních 3 týdnů po podání přípravku CARVYKTI nebo do vymizení CRS se nedoporučují.

Závažná infekce a febrilní neutropenie

Po infuzi přípravku CARVYKTI se u pacientů objevily závažné infekce, včetně život ohrožujících nebo fatálních infekcí (viz bod 4.8).

Před léčbou přípravkem CARVYKTI a během ní se mají pacienti sledovat s ohledem na známky a příznaky infekce a mají být příslušně léčeni. Podle místních pokynů se mají podávat profylaktické antimikrobiální léky. Je známo, že infekce komplikují průběh a léčbu souběžně probíhajícího CRS. U pacientů s klinicky významnou aktivní infekcí se léčba přípravkem CARVYKTI nesmí zahájit, dokud nebude infekce pod kontrolou.

Při febrilní neutropenii je třeba infekci vyhodnotit a příslušně léčit širokospektrými antibiotiky, tekutinami a další podpůrnou péčí tak, jak je medicínsky indikováno.

Pacienti léčení přípravkem CARVYKTI mohou mít zvýšené riziko závažných/fatálních infekcí COVID-19. Pacienti mají být poučeni o významu preventivních opatření.

Reaktivace virové infekce

U pacientů léčených léčivými přípravky cílenými proti B-buňkám může dojít k reaktivaci infekce virem HBV, v některých případech vedoucí k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí.

S výrobou přípravku CARVYKTI pro pacienty s pozitivním testem na HIV, s aktivním HBV nebo aktivním HCV nejsou v současné době žádné zkušenosti. Před odběrem buněk na výrobu se musí provést screening na HBV, HCV a HIV a další infekční agens v souladu s místními pokyny (viz bod 4.2).

Hypogamaglobulinemie

U pacientů léčených přípravkem CARVYKTI se může objevit hypogamaglobulinemie.

Po léčbě přípravkem CARVYKTI je třeba sledovat hladiny imunoglobulinů; při IgG < 400 mg/dl se má podávat IVIG. Léčbu provádějte podle standardních pokynů, včetně antibiotické nebo antivirové profylaxe a sledování infekce.

Sekundární malignity

U pacientů léčených přípravkem CARVYKTI se mohou vyvinout sekundární malignity. Ohledně sekundárních malignit je třeba sledovat pacienty doživotně. Při výskytu sekundární malignity kontaktujte společnost a vyžádejte si pokyny k odběru vzorků pacienta k testování.

Interference s virologickým testováním

Vzhledem k omezenému a krátkému rozsahu identické genetické informace u lentivirového vektoru použitého k vytvoření přípravku CARVYKTI a viru HIV mohou některé testy, detekující nukleovou kyselinu HIV (NAT), vést k falešně pozitivnímu výsledku.

Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení přípravkem CARVYKTI nesmějí darovat krev, orgány, tkáně ani buňky k transplantaci. Tato informace je uvedena v kartě pacienta, kterou je nutno každému pacientovi dát.

Hypersenzitivita

Při infuzi přípravku CARVYKTI se mohou objevit alergické reakce. Následkem podání dimethylsulfoxidu (DMSO) nebo reziduálního kanamycinu obsaženého v přípravku CARVYKTI se mohou vyskytnout závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe. Pacienti mají být po dobu 2 hodin po infuzi pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky závažné reakce. Léčbu provádějte ihned a pacienti adekvátně ošetřujte podle závažnosti hypersenzitivní reakce.

Dlouhodobé sledování

Předpokládá se, že pacienti budou zařazeni a sledováni v registru s cílem lépe poznat dlouhodobou bezpečnost a účinnost přípravku CARVYKTI.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S přípravkem CARVYKTI nebyly provedeny žádné studie farmakokinetických ani farmakodynamických interakcí.

Souběžné podávání látek, o nichž je známo, že inhibují fungování T-lymfocytů, nebylo formálně studováno. Souběžné podávání látek, o nichž je známo, že stimulují funkci T-lymfocytů, nebylo zkoumáno a účinky nejsou známe.

V klinických hodnoceních přípravku CARVYKTI potřebovali někteří pacienti k léčbě CRS tocilizumab, kortikosteroidy a anakinru. Po podání tocilizumabu přípravek CARVYKTI nadále expanduje a přetrvává. Pacienti léčení tocilizumabem (n=68) měli o 81 % vyšší C_{max} přípravku CARVYKTI a o 72 % vyšší AUC_{0-28d} přípravku CARVYKTI v porovnání s pacienty (n=29), kteří tocilizumab nedostávali. Pacienti, kteří dostávali kortikosteroidy (n=28) měli o 75 % vyšší C_{max} přípravku CARVYKTI a o 112 % vyšší AUC_{0-28d} přípravku CARVYKTI v porovnání s pacienty, kteří kortikosteroidy nedostávali (n=69). Dále, pacienti, kteří dostávali anakinru (n=20), měli o 41 % vyšší C_{max} a o 72 % vyšší AUC_{0-28d} v porovnání s pacienty, kteří anakinru nedostávali (n=77).

Živé vakcíny

Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem CARVYKTI a po ní nebyla studována. Preventivně se očkování vakcínami obsahujícími živý virus nedoporučuje nejméně 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem CARVYKTI a do zotavení imunitního systému po léčbě přípravkem CARVYKTI.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Před zahájením léčby přípravkem CARVYKTI je nutno u žen ve fertilním věku ověřit, že nejsou těhotné.

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o expozici, aby bylo možné poskytnout doporučení ohledně doby používání antikoncepce po léčbě přípravkem CARVYKTI.

V klinických hodnoceních bylo pacientkám ve fertilním věku doporučeno používat vysoce účinnou antikoncepční metodu a pacientům s partnerkami ve fertilním věku nebo s těhotnými partnerkami byl dán pokyn, aby používali bariérovou antikoncepční metodu, a to po dobu jednoho roku poté, co byl pacientce/pacientovi přípravek CARVYKTI podán.

Ohledně potřeby antikoncepce u pacientů léčených lymfodepleční chemoterapií viz preskripční informace lymfodepleční chemoterapie.

Těhotenství

O používání přípravku CARVYKTI u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. S přípravkem CARVYKTI nebyly na zvířatech provedeny žádné reprodukční studie ani žádné studie vývojové toxicity. Není známo, zda se může přípravek CARVYKTI přenášet na plod a způsobit fetální toxicitu.

Proto se přípravek CARVYKTI nedoporučuje u těhotných žen ani u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Těhotné ženy je nutné upozornit na potenciální rizika pro plod. Těhotenství po léčbě přípravkem CARVYKTI je nutno prodiskutovat s ošetřujícím lékařem.

Těhotné ženy, kterým byl podán přípravek CARVYKTI, mohou mít hypogamaglobulinemii. U novorozenců matek léčených přípravkem CARVYKTI je třeba zvážit vyšetření hladin imunoglobulinů.

Kojení

Není známo, zda se přípravek CARVYKTI vylučuje do lidského mléka. Kojící ženy je nutno poučit o potenciálních rizicích pro kojení.

Po podání přípravku CARVYKTI je nutno prodiskutovat rozhodnutí zvažít kojení s ošetřujícím lékařem.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku CARVYKTI na fertilitu. Účinky přípravku CARVYKTI na samčí a samičí fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek CARVYKTI má velký vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Vzhledem k možnosti výskytu neurologických příhod jsou pacienti léčení přípravkem CARVYKTI během 8 týdnů po infuzi přípravku CARVYKTI ohroženi narušením nebo snížením vědomí nebo koordinace (viz bod 4.4). Pacienty je nutno poučit, aby se během tohoto úvodního období a při novém nástupu jakýchkoli neurologických příznaků zdrželi řízení a účasti na nebezpečných pracích nebo činnostech, jako je obsluha těžkých nebo potenciálně nebezpečných strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku CARVYKTI byla vyhodnocena u 187 dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, jimž byl přípravek CARVYKTI podán infuzí ve dvou otevřených klinických studiích: studie MMY2001 (N=106), která zahrnovala pacienty z hlavní kohorty fáze 1b/2 (Spojené státy; n=97) a z další kohorty (Japonsko; n=9) a studie MMY2003 (n=81).

Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku CARVYKTI ($\geq 20\%$) byly neutropenie (94 %), CRS (89 %), pyrexie (89 %), trombocytopenie (74 %), anemie (73 %), leukopenie (55 %), lymfopenie (46 %), muskuloskeletální bolest (44 %), hypotenze (42 %), únava (41 %), zvýšení hladin aminotransferáz (37 %), infekce horních dýchacích cest (35 %), průjem (30 %), hypokalcemie (27 %), nauzea (27 %), bolest hlavy (26 %), kašel (26 %), hypofosfatemie (25 %), encefalopatie (23 %), edém (23 %), tachykardie (22 %), zimnice (22 %), snížení chuti k jídlu (21 %) a hypokalemie (20 %).

Závažné nežádoucí účinky se objevily u 45 % pacientů; závažnými nežádoucími účinky hlášenými u $\geq 2\%$ pacientů byly CRS (17 %), sepse (6 %), ICANS (5 %), encefalopatie (5 %), neutropenie (5 %), pneumonie (4 %), febrilní neutropenie (4 %), bakteriální infekce (3 %), infekce horních cest dýchacích (3 %), HLH (3 %), trombocytopenie (3 %), obrny hlavového nervu (3 %), selhání ledvin (3 %), leukopenie (2 %), motorická dysfunkce (2 %), periferní neuropatie (2 %), neurotoxicita (2 %), srdeční arytmie (2 %), dušnost (2 %), hypoxie (2 %).

Nejčastějšími ($\geq 5\%$) nehematologickými nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly zvýšení hladiny aminotransferáz (16 %), zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy (8 %), hypotenze (7 %), hypofosfatemie (7 %), pneumonie (7 %), sepse (7 %), pyrexie (6 %), únava (6 %), encefalopatie (5 %), motorická dysfunkce (5 %), hypokalcemie (5 %) a hypoxie (5 %).

Nejčastějšími ($\geq 20\%$) hematologickými abnormalitami stupně ≥ 3 byly neutropenie (93 %), anemie (57 %), leukopenie (54 %), trombocytopenie (51 %) a lymfopenie (44 %).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 4 shrnuje nežádoucí účinky, které se objevily u pacientů léčených přípravkem CARVYKTI. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence. V každé skupině frekvencí, kde je to relevantní, jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti podle následující zvyklosti: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$); velmi vzácné ($<1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4: Nežádoucí účinky u pacientů s mnohočetným myelomem léčených přípravkem CARVYKTI (n=187)

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek	Incidence (%)	
			Všechny stupně	stupeň ≥ 3
Infekce a infestace	Velmi časté	Bakteriální infekce ^{*#}	11	4
		Infekce horních cest dýchacích [*]	35	3
	Časté	Sepse ^{1#}	9	7
		Pneumonie ^{*#}	8	7
		Virová infekce [*]	5	2
		Mykotické infekce [*]	3	1
Cytomegalovirová infekce [*]	2	2		
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Neutropenie [*]	94	93
		Trombocytopenie	74	51
		Anemie	73	57
		Leukopenie	55	54
		Lymfopenie	46	44
		Febrilní neutropenie	13	12
		Koagulopatie ²	15	2
		Hypofibrinogenemie [*]	12	3
Poruchy imunitního systému	Velmi časté	Hypogamaglobulinemie [*]	11	1
		Syndrom z uvolnění cytokinů [#]	89	4
	Časté	Hemofagocytární lymfohistiocytóza [#]	3	2
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Hypokalcemie	27	5
		Hypofosfatemie	25	7
		Snížená chuť k jídlu	21	2
		Hypokalemie	20	3
		Hypoalbuminemie	18	1
		Hyponatremie	19	4
Psychiatrické poruchy	Časté	Hypomagnesemie	16	0
		Delirium ³	5	1
		Změny osobnosti ⁴	4	1
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Insomnie	9	0
		Encefalopatie ⁵	23	5
		Syndrom neurotoxicity asociovaný s imunitními efektorovými buňkami [#]	16	3
		Motorická dysfunkce ⁶	17	5
		Periferní neuropatie ⁷	12	3
		Závrat [*]	17	1
	Časté	Bolest hlavy	26	0
		Afázie ⁸	7	1
		Guillainův-Barrého syndrom	1	1
		Obrny hlavových nervů ⁹	5	1
		Paréza ¹⁰	2	1
Ataxie ¹¹	6	1		
Tremor [*]	6	0		

		Neurotoxická [#]	2	2
Srdeční poruchy	Velmi časté	Tachykardie*	22	1
	Časté	Srdeční arytmie ¹²	6	2
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypotenze*	42	7
		Hypertenze	15	4
	Časté	Hemoragie ^{13#}	8	2
		Trombóza*	6	1
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Hypoxie*	13	5
		Dyspnoe ^{14#}	19	4
		Kašel*	26	0
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem	30	2
		Nauzea	27	1
		Zvracení	18	0
		Zácpa	18	0
		Bolest břicha*	10	0
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hyperbilirubinemie	5	2
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka*	9	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest*	44	4
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Selhání ledvin ¹⁵	7	4
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie	89	6
		Únava*	41	6
		Zimnice	22	0
		Edém ¹⁶	23	2
		Bolest*	13	1
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšení hladin aminotransferáz*	37	16
		Zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy	14	8
		Zvýšení hladiny ferritinu v séru	12	3
		Zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi	11	0
		Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi	11	3
	Časté	Zvýšení C-reaktivního proteinu	8	2

Nežádoucí účinky hlášené pomocí MedDRA verze 24.1

Zahrnuje fatální následek (fatální následky).

* Založeno na skupinovém termínu

- 1 Sepse zahrnuje bakteriemií, bakteriální sepsi, enterokokovou bakteriemií, pseudomonádovou bakteriemií, sepsi, septický šok, stafylokokovou bakteriemií a streptokokovou sepsi.
- 2 Koagulopatie zahrnuje prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas, koagulopatii, diseminovanou intravaskulární koagulaci, zvýšený dimer fibrinu D, zvýšený mezinárodní normalizovaný poměr, zvýšenou hladinu protrombinu a prodloužený protrombinový čas.
- 3 Delirium zahrnuje agitovanost, delirium, euforickou náladu, halucinace, podrážděnost a neklid.
- 4 Změny osobnosti zahrnují apatii, oploštěné emoce, netečnost, změny osobnosti a omezenou mimiku.
- 5 Encefalopatie zahrnuje amnézii, bradyfrenii, kognitivní poruchu, stav zmatenosti, sníženou úroveň vědomí, narušenou pozornost, encefalopatii, hypersomnii, letargii, zhoršení paměti, zhoršení duševního stavu, změny duševního stavu, psychomotorickou retardaci, poruchy spánku a ospalost.
- 6 Motorická dysfunkce zahrnuje agrafii, bradykinezi, rigiditu ozubeného kola, dysgrafii, ptózu očního víčka, mikrografii, motorickou dysfunkci, svalovou rigiditu, svalové spasmy, svalovou ztuhlost, svalovou slabost, myoklonus, parkinsonismus, abnormální držení těla a stereotypii.
- 7 Periferní neuropatie zahrnuje hypestezii, neuralgii, parestezii, ušní parestezii, periferní motorickou neuropatii, periferní senzomotorickou neuropatii, periferní senzoričnou neuropatii, polyneuropatii a ztrátu senzitivity.
- 8 Afázie zahrnuje afázii, dysartrii, pomalou řeč a poruchu řeči.
- 9 Obrny hlavových nervů zahrnují Bellovu obrnu, paralýzu hlavových nervů, poruchu obličejových nervů, paralýzu obličejové, parézu obličejové a paralýzu VI. hlavového nervu.
- 10 Paréza zahrnuje hemiparézu, parézu a obrnu peroneálního nervu.
- 11 Ataxie zahrnuje ataxii, poruchu rovnováhy a poruchu chůze.
- 12 Srdeční arytmie zahrnují fibrilaci síní, flutter síní, supraventrikulární tachykardii, komorové extrasystoly a komorovou tachykardii.
- 13 Hemoragie zahrnuje konjunktivální hemoragii, epistaxi, hemoptýzu, postprocedurální hemoragii, plicní hemoragii, retinální hemoragii a subarachnoidální hemoragii.
- 14 Dyspnoe zahrnuje akutní respirační selhání, dyspnoi, námahovou dyspnoi, respirační selhání a sípot.
- 15 Renální selhání zahrnuje akutní poškození ledvin, zvýšení kreatininu v krvi a chronické onemocnění ledvin.
- 16 Edém zahrnuje otok obličejové, retenci tekutin, generalizovaný edém, hypervolemii, otok kloubů, lokalizovaný edém, edém, periferní edém, palatální edém, periorbitální edém, periferní otok, plicní městnání, plicní edém a edém skrota.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom z uvolnění cytokinů

CRS byl hlášen u 89 % pacientů (n=166); 84 % (n=157) pacientů mělo CRS stupně 1 nebo stupně 2, 4 % (n=8) pacientů mělo CRS stupně 3 nebo stupně 4 a < 1 % (n=1) pacientů mělo CRS stupně 5. Devadesát osm procent pacientů (n=163) se z CRS zotavilo.

U všech pacientů trval CRS ≤15 dní, s výjimkou jednoho pacienta, u nějž CRS trval 97 dní, komplikován sekundárním HLH s následným úmrtím. Nejčastější (≥10 %) známky nebo příznaky spojené s CRS zahrnovaly pyrexii (86 %), hypotenzi (35 %), zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (AST) (18 %) a zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT) (13 %). Pokyny ke sledování a k léčbě viz bod 4.4.

Neurologická toxicita

Neurologická toxicita se vyskytla u 23 % pacientů (n=42), 7 % (n=14) pacientů mělo neurologickou toxicitu stupně 3 nebo stupně 4 a 2 % (n=3) pacientů mělo neurologickou toxicitu stupně 5 (jedna v důsledku ICANS, jedna v důsledku neurologické toxicity se stávajícím parkinsonismem a jedna v důsledku encefalopatie). Kromě toho mělo šest pacientů fatální následky s probíhající neurologickou toxicitou v době úmrtí; pět úmrtí bylo způsobeno infekcí, včetně dvou úmrtí pacientů s přetrvávajícími známkami a příznaky parkinsonismu, jak je uvedeno níže, a jedno úmrtí bylo způsobeno respiračním selháním. Pokyny ke sledování a k léčbě viz bod 4.4.

Syndrom neurotoxicity spojený s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

V souhrnu studií (n=187) se ICANS objevil u 16 % pacientů (n=29), přičemž 3 % (n=5) mělo ICANS stupně 3 nebo 4 a <1 % (n=1) ICANS stupně 5. Příznaky zahrnovaly afázii, zpomalenou řeč, dysgrafii,

encefalopatii, sníženou úroveň vědomí a stav zmatenosti. Medián doby od infuze přípravku CARVYKTI do prvního nástupu ICANS byl 8 dní (rozmezí: 2 až 13 dní, kromě 1 pacienta s nástupem po 26 dnech) a medián trvání byl 4 dny (rozmezí: 1 až 29 dní, kromě 1 pacienta, který po 40 dnech zemřel).

Pohybová a neurokognitivní toxicita se známkami a příznaky parkinsonismu

Ze 42 pacientů v souhrnu studií (n=187), u kterých se vyskytla jakákoli neurotoxicita, mělo šest pacientů mužského pohlaví neurologickou toxicitu s několika známkami a příznaky parkinsonismu, odlišnými od ICANS. Maximální stupně toxicity parkinsonismu byly: stupeň 2 (n=1), stupeň 3 (n=5). Medián nástupu parkinsonismu byl 32,5 dne (rozmezí: 14 až 108 dní) od infuze přípravku CARVYKTI. Jeden pacient (stupeň 3) zemřel na neurologickou toxicitu se stávajícím parkinsonismem 247 dní po podání přípravku CARVYKTI a dva pacienti (stupeň 2 a stupeň 3) se stávajícím parkinsonismem zemřeli na infekční příčiny 162 a 119 dní po podání přípravku CARVYKTI. U zbývajících 3 pacientů (stupeň 3) příznaky parkinsonismu přetrvávaly až 530 dní po podání přípravku CARVYKTI. Všechny 6 pacientů mělo v anamnéze CRS (n=4 stupeň 2; n=1 stupeň 3; n=1 stupeň 4), zatímco 4 ze 6 pacientů měli předtím ICANS (n=4 stupeň 1).

Guillainův-Barrého syndrom

V souhrnu studií (n=187) bylo hlášeno, že jeden pacient má po léčbě přípravkem CARVYKTI GBS. I když se příznaky GBS po léčbě steroidy a IVIG zlepšily, pacient zemřel 139 dní po podání přípravku CARVYKTI v důsledku encefalopatie po gastroenteritidě se stávajícími příznaky GBS.

Periferní neuropatie

V souhrnu studií (n=187) se u 12 pacientů vyvinula periferní neuropatie projevující se jako senzoričká, motorická nebo senzomotorická neuropatie. Medián doby do nástupu příznaků byl 62 dní (rozmezí: 4 až 315 dní), medián trvání periferních neuropatií byl 139 dní (rozmezí: 2 až 465 dní) včetně pacientů se stávající neuropatií. Z těchto 12 pacientů měli 4 periferní neuropatii stupně 3 nebo stupně 4 (která se upravila u 2 pacientů buď bez hlášené léčby nebo po intervenci zahrnující duloxetin, metamizol, prednison a pregabalín, a která přetrvávala u 2 dalších pacientů, včetně jednoho pacienta, který se zlepšil po léčbě dexamethasonem); ze zbývajících 8 s periferní neuropatií stupně ≤ 2 se periferní neuropatie upravila bez hlášené léčby u 2 pacientů a po léčbě duloxetinem u 1 pacienta, a u ostatních 5 pacientů přetrvávala.

Obrna hlavových nervů

V souhrnu studií (n=187) se u 10 pacientů objevily obrny hlavových nervů. Medián doby do nástupu byl 24 dní (rozmezí: 20 až 101 dní) po infuzi přípravku CARVYKTI a medián doby do vymizení byl 51 dní (rozmezí: 1 až 128 dní) po nástupu příznaků.

Prolongované a recidivující cytopenie

Cytopenie stupně 3 nebo 4 1. den po podání, která se do 30. dne po podání infuze přípravku CARVYKTI neupravila na stupeň 2 nebo nižší, zahrnovaly pacienty s trombocytopenií (36 %), neutropenií (31 %) a lymfopenií (21 %). Po 60. dni po podání přípravku CARVYKTI po počátečním zotavení z cytopenie stupně 3 nebo 4 došlo u 28 % pacientů k výskytu lymfopenie stupně 3 nebo 4, u 17 % k výskytu neutropenie stupně 3 nebo 4 a u 3 % pacientů k výskytu trombocytopenie stupně 3 nebo 4.

Tabulka 5 uvádí incidence cytopenií stupně 3 nebo stupně 4, jež se objevily po podání a které se do 30., respektive do 60. dne neupravily na stupeň 2 nebo nižší.

Tabulka 5: Incidence prolongovaných a recidivujících cytopenií po léčbě přípravkem CARVYKTI (n=187)

	Stupeň 3/4 (%) po 1. dni po podání	Počáteční stupeň 3/4 (%) se do 30. dne neupravil ^a na stupeň ≤2	Počáteční stupeň 3/4 (%) se do 60. dne neupravil ^a na stupeň ≤2	Výskyt stupně 3/4 (%) > 60. dni (po počátečním zotavení ^a ze stupně 3/4)
Trombocytopenie	99 (53 %)	68 (36 %)	44 (24 %)	6 (3 %)
Neutropenie	180 (96 %)	58 (31 %)	22 (12 %)	31 (17 %)
Lymfopenie	183 (98 %)	39 (21 %)	22 (12 %)	52 (28 %)

^a V jednom kalendářním dni se používá laboratorní výsledek s nejhorším stupněm toxicity. Definice zotavení: musí mít 2 po sobě jdoucí výsledky stupně ≤ 2 v různých dnech, pokud je doba zotavení ≤10 dní.

Poznámky: analýza zahrnuje laboratorní výsledky získané od 1. do 100. dne.

Trombocytopenie: stupeň 3/4 – počty destiček < 50 000 elementů/μl.

Neutropenie: stupeň 3/4 – počty neutrofilů < 1 000 buněk/μl.

Lymfopenie: stupeň 3/4 – počty lymfocytů < 0,5×10⁹ buněk/l.

Procenta jsou založena na počtu léčených pacientů.

Závažné infekce

Infekce se vyskytly u 48 % pacientů (n=89); 16 % pacientů (n=29) mělo infekci stupně 3 nebo stupně 4, přičemž fatální infekce se vyskytly u 3 % pacientů (n=5) – plicní absces, sepse, septický šok, pneumonie při onemocnění COVID-19 a kolitida vyvolaná *Clostridium difficile*. Nejčastěji hlášenými (≥ 2 %) infekcemi stupně 3 nebo vyššího byly pneumonie a sepse. Febrilní neutropenie byla pozorována u 10 % pacientů, přičemž 4 % měla závažnou febrilní neutropenii. Ohledně sledování a pokynů k léčbě viz bod 4.4.

Hypogamaglobulinemie

V souhrnu studií (n=187) se hypogamaglobulinemie vyskytla u 11 % pacientů, přičemž 1 % pacientů mělo hypogamaglobulinemii stupně 3. Laboratorní hladiny IgG po infuzi klesly pod 500 mg/dl u 88 % (165/187) pacientů léčených přípravkem CARVYKTI. Hypogamaglobulinemie buď jako nežádoucí účinek nebo laboratorní hladiny IgG pod 500 mg/dl se po infuzi objevily u 90 % (168/187) pacientů. Třicet šest procent pacientů dostávalo IVIG po přípravku CARVYKTI buď kvůli nežádoucí reakci nebo jako profylaxi. Ohledně sledování a pokynů k léčbě viz bod 4.4.

Imunogenita

Imunogenita přípravku CARVYKTI byla hodnocena pomocí validovaného stanovení detekujícího vazbu protilátek proti přípravku CARVYKTI před dávkou a v několika časových bodech po infuzi. V souhrnných studiích (n=187) bylo 46 ze 187 (25 %) pacientů s příslušnými vzorky pozitivních na protilátky proti CAR, které se objevily po léčbě. Neexistuje žádný jasný důkaz, že by pozorované protilátky proti CAR měly vliv na bezpečnost přípravku CARVYKTI.

Analýza provedená ve studii MMY2001 (n=97) nepřinesla žádný jasný důkaz, který by naznačoval, že pozorované protilátky proti CAR mají vliv na kinetiku počáteční expanze a persistence přípravku CARVYKTI, jeho účinnost a bezpečnost.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Ohledně známek nebo následků předávkování přípravkem CARVYKTI nejsou žádné údaje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika, ATC kód: L0XX

Mechanismus účinku

Přípravek CARVYKTI je geneticky modifikovaná autologní imunoterapie založená na T-lymfocytech zaměřená proti BCMA, která zahrnuje přeprogramování vlastních T-lymfocytů pacienta pomocí transgenů kódujícího chimérický antigenní receptor (CAR), který identifikuje a eliminuje buňky exprimující BCMA. BCMA se primárně exprimuje na povrchu maligních buněk mnohočetného myelomu linie B i na B-lymfocytech pozdního stádia a na plazmatických buňkách. CAR protein přípravku CARVYKTI má dvě jednodoménové protilátky zaměřené na BCMA, které jsou navrženy tak, aby měly vysokou aviditu k lidskému BCMA, kostimulační doménu 4-1BB a cytoplazmatickou signalizační doménu CD3-zeta (CD3ζ). Při navázání na buňky exprimující BCMA navodí CAR aktivaci a expanzi T-lymfocytů a eliminaci cílových buněk.

Farmakodynamické účinky

In vitro ko-kultivační experimenty prokázaly, že ciltakabtagenem autoleucelem zprostředkovaná cytotoxicita a uvolnění cytokinů (interferon-gama, [IFN-γ], tumor nekrotizující faktor alfa [TNF-α], interleukin [IL]-2) byly závislé na BCMA.

Klinická účinnost a bezpečnost

MMY2001 byla otevřená, jednoramenná multicentrická studie fáze 1b/2 hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku CARVYKTI při léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostali nejméně 3 předchozí linie antimyelomové terapie, včetně inhibitoru proteazomu, imunomodulancia a protilátky proti CD38, a u nichž došlo 12. měsíc nebo do 12 měsíců po posledním režimu k progresi onemocnění. Pacienti se známým aktivním významným onemocněním centrálního nervového systému (CNS), včetně mnohočetného myelomu postihujícího CNS, nebo s takovým onemocněním v anamnéze, pacienti v minulosti vystavení jiným anti-BCMA terapiím, pacienti po alogenní transplantaci kmenových buněk během 6 měsíců před aferézou nebo na probíhající léčbě imunosupresivy, s clearance kreatininu < 40 ml/min, absolutní koncentrací lymfocytů < 300/μl, jaterními aminotransferázami > 3násobek horního limitu normálu, srdeční ejekční frakcí < 45 % nebo se závažnou infekcí byli ze studie vyloučeni.

Leukaferézu podstoupilo celkem 113 pacientů; přípravek CARVYKTI byl vyroben pro všechny pacienty. Medián doby ode dne po přijetí materiálu získaného leukaferézou do výrobního zařízení do propuštění léčivého přípravku k infuzi byl 29 dní (rozmezí: 23 až 64 dní) a medián doby od počáteční leukaferézy do infuze přípravku CARVYKTI byl 47 dní (rozmezí: 41 až 167 dní).

Po leukaferéze a před podáním přípravku CARVYKTI byla u 73 z 97 pacientů (75 %) použita překlenovací léčba. Léčiva nejčastěji použitá jako překlenovací léčba (≥ 20 % pacientů) zahrnovala dexamethason: 62 pacientů (63,9 %), bortezomib: 26 pacientů (26,8 %), cyklofosfamid: 22 pacientů (22,7 %) a pomalidomid: 21 pacientů (21,6 %).

Přípravek CARVYKTI se podával v jednorázové i.v. infuzi 5 až 7 dní po zahájení lymfodepleční chemoterapie (cyklofosfamid 300 mg/m² intravenózně denně a fludarabin 30 mg/m² intravenózně denně po 3 dny). Devadesát sedm pacientů dostalo přípravek CARVYKTI s mediánem dávky 0,71 × 10⁶ CAR-positivních životaschopných T-lymfocytů/kg (rozmezí: 0,51 až 0,95 × 10⁶ buněk/kg). Všichni pacienti byli k podání infuze přípravku CARVYKTI a po dobu nejméně 10 dní po ní hospitalizováni. Šestnáct pacientů nebylo přípravkem CARVYKTI léčeno (n=12 po leukaferéze a n=4 po lymfodepleční terapii), a to buď kvůli tomu, že svoji účast ukončili (n=5), kvůli progresi onemocnění (n=2) nebo úmrtí (n=9).

Tabulka 6: Souhrn demografických a výchozích charakteristik pacientů

Analyzovaný soubor	Všichni léčeni (n=97)	Všichni po leukaferéze (n=113)
Věk (roky) Kategorie, n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65 – 75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Medián (rozmezí)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)
Pohlaví		
Muži n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Ženy n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Rasa		
Americký indián nebo původní obyvatel Aljašky	1 (1)	1 (1)
Asijec	1 (1)	1 (1)
Černoch nebo Afroameričan	17 (17,5)	17 (15)
Původní obyvatel Havaje nebo jiného tichomořského ostrova	1 (1)	1 (1)
Běloch	69 (71)	83 (73,5)
Smíšená	0	0
Neuvedeno	8 (8)	10 (9)
Skóre ECOG před infuzí n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
Stádium ISS při zahájení studie n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
Clearance kreatininu/eGFR (MDRD) (ml/min/1,73m²) Medián (rozmezí)	88,44 (41,8, 242,9)	73,61 (36,2, 177,8)
Doba od prvotní diagnózy mnohočetného myelomu do zařazení (roky) Medián (rozmezí)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
Přítomnost extramedulárních plazmacytomů, n (%)		
Ano	13 (13)	NA ^a
Ne	84 (87)	NA ^a
Cytogenetické rizikové faktory při zahájení studie n (%)		
Standardní riziko	68 (70)	70 (62)
Vysoké riziko	23 (24)	28 (25)
Del17p	19 (20)	22 (19,5)
T(4;14)	3 (3)	5 (4)
T(14;16)	2 (2)	3 (3)
Není známo	6 (6)	15 (13)
Expresce BCMA v nádoru (%) Medián (rozmezí)	80 (20; 98)	80 (20; 98)
Počet linií předchozích terapií mnohočetného myelomu Medián (rozmezí)	6 (3, 18)	5 (3, 18)
Předchozí léčba PI+IMiD+protilátky proti CD38 n (%)	97 (100)	113 (100)
Předchozí autologní SCT n (%)	87 (90)	99 (88)
Předchozí alogenní SCT n (%)	8 (8)	8 (7)

Refrakterní v kterémkoli bodě k předchozí terapii n (%)	97 (100)	113 (100)
Refrakterní k PI+IMiD+protilátky proti CD38 n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Refrakterní k poslední linii předchozí terapie n (%)	96 (99)	112 (99)

ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; ISS= International Staging System; PI= inhibitor proteazomu; IMiD= imunomodulační léčivo; SCT= transplantace kmenových buněk; NA= neuplatňuje se.

^a Plazmacytomy nebyly do doby před lymfodeplecí hodnoceny.

Výsledky účinnosti byly založeny na celkové míře odpovědi stanovené nezávislou posudkovou komisí za využití kritérií IMWG (viz tabulka 7).

Tabulka 7: Výsledky účinnosti ve studii MMY2001

	Všichni léčení (n=97)	Všichni po leukaferéze (n=113)
Analyzovaný soubor		
Celková míra odpovědi (sCR^a + VGPR + PR) n (%) 95% interval spolehlivosti (%)	95 (97,9) (92,7, 99,7)	95 (84,1) (76,0, 90,3)
Striktní úplná odpověď (sCR) ^a n (%)	78 (80,4)	78 (69)
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR) n (%)	14 (14,4)	14 (12,4)
Částečná odpověď (PR) n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
Trvání odpovědi (DOR) (měsíce) Medián (95% CI)	21,8 (21,8, NE)	-
DOR, pokud nejlepší odpověď je sCR ^a (měsíce) Medián (95% CI)	NE (21,8, NE)	-
Doba do odpovědi (měsíce) Medián (rozmezí)	0,95 (0,9; 10,7)	-
Míra negativity MRD n (%) 95% CI (%)	56 (57,7) (47,3, 67,7)	56 (49,6) (40,0, 59,1)
MRD negativní pacienti s sCR n (%) ^b 95% CI (%)	42 (43,3) (33,3, 53,7)	42 (37,2) (28,3, 46,8)

CI=interval spolehlivosti; MRD= minimální reziduální choroba; NE= nelze odhadnout

Poznámky: na základě mediánu trvání sledování až 18 měsíců

^a Všechny úplné odpovědi byly striktní úplné odpovědi.

^b Zvažují se pouze hodnocení MRD (testovací práh 10^{-5}) během 3 měsíců po dosažení CR/sCR do úmrtí/progrese/následné terapie (exkluzivně). Všechny úplné odpovědi byly striktní úplné odpovědi.

Míra negativity MRD [(%) 95% interval spolehlivosti] u vyhodnotitelných pacientů (n=61) byla 91,8 % (81,9 %; 97,3 %)

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem CARVYKTI u všech podskupin pediatrické populace s mnohočetným myelomem (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku CARVYKTI byla hodnocena u 97 pacientů s mnohočetným myelomem léčených jednorázovou infuzí přípravku CARVYKTI s mediánem dávky $0,71 \times 10^6$ CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů/kg (rozmezí: $0,51 \times 10^6$ až $0,95 \times 10^6$ buněk/kg).

Po jednorázové infuzi vykazoval přípravek CARVYKTI počáteční fázi expanze následovanou rychlým poklesem a pak pomalejším poklesem. Byla nicméně pozorována vysoká interindividuální variabilita.

Tabulka 8: Farmakokinetické parametry přípravku CARVYKTI u pacientů s mnohočetným myelomem

Parametr	Souhrnná statistika	n=97
C_{max} (kopii/ μ g genomické DNA)	Průměr (SD), n	48692 (27174), 97
t_{max} (den)	Medián (rozmezí), n	12,71 (8,73 – 329,77), 97
AUC _{0-28d} (kopii*den/ μ g genomické DNA)	Průměr (SD), n	504496 (385380), 97
AUC _{0-poslední} (kopii*den/ μ g genomické DNA)	Průměr (SD), n	1098030 (1387010), 97
AUC _{0-6m} (kopii*den/ μ g genomické DNA)	Průměr (SD), n	1033373 (1355394), 96
$t_{1/2}$ (den)	Průměr (SD), n	23,5 (24,2), 42
$t_{poslední}$ (den)	Medián (rozmezí), n	125,90 (20,04 – 702,12), 97

Po buněčné expanzi byla u všech pacientů pozorována perzistenční fáze přípravku CARVYKTI. V době analýzy (n=65) byl medián doby návratu hladin transgenního CAR v periferní krvi na výchozí hladinu před podáním dávky přibližně 100 dní (rozmezí: 28-365 dní) po infuzi.

Detekovatelné expozice přípravku CARVYKTI v kostní dřeni ukazují na distribuci přípravku CARVYKTI ze systémového oběhu do kostní dřene. Podobně jako u hladin transgenu v krvi, hladiny transgenu v kostní dřeni klesaly v čase a vykazovaly vysokou interindividuální variabilitu.

Zvláštní populace

Farmakokinetika přípravku CARVYKTI (C_{max} a AUC_{0-28d}) nebyla ovlivněna věkem (rozmezí: 43 až 78 let, včetně pacientů < 65 let věku (n=62; 63,9 %), 65 až 75 let (n=27; 27,8 %) a > 75 let věku (n=8; 8,2 %).

Podobně nebyla farmakokinetika přípravku CARVYKTI (C_{max} a AUC_{0-28d}) ovlivněna pohlavím, tělesnou hmotností ani rasou.

Porucha funkce ledvin

Studie přípravku CARVYKTI při poruše funkce ledvin nebyly provedeny. C_{max} a AUC_{0-28d} přípravku CARVYKTI byly u pacientů s mírnou dysfunkcí ledvin (60 ml/min \leq clearance kreatininu [CRCL] < 90 ml/min) a u pacientů s normální funkcí ledvin (CRCL \geq 90 ml/min) podobné.

Porucha funkce jater

Studie přípravku CARVYKTI při poruše funkce jater nebyly provedeny. C_{max} a AUC_{0-28d} přípravku CARVYKTI byly u pacientů s mírnou dysfunkcí jater [(celkový bilirubin \leq horní limit normálu (ULN) a aspartátaminotransferáza > ULN) nebo (ULN < celkový bilirubin \leq 1,5násobek ULN)] a pacientů s normální funkcí jater podobné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přípravek CARVYKTI zahrnuje upravené lidské T-lymfocyty; proto neexistují žádná reprezentativní *in vitro* stanovení, *ex vivo* modely ani *in vivo* modely, které by mohly přesně řešit toxikologické charakteristiky humánního přípravku. Proto nebyly tradiční toxikologické studie používané při vývoji léčivých přípravků provedeny.

Karcinogenita a mutagenita

Studie genotoxicity ani karcinogenity nebyly provedeny.

Riziko inzerční mutagenese vznikající při výrobě přípravku CARVYKTI po transdukcii autologních lidských T-lymfocytů integrujícím lentivirovým vektorem (LV) bylo posouzeno vyhodnocením integračního vzoru vektoru v přípravku CARVYKTI před infuzí. Tato analýza místa inzerce genomu byla provedena na přípravcích CARVYKTI ze 7 vzorků od 6 pacientů s mnohočetným myelomem a ze 3 vzorků od 3 zdravých dárců. Žádné důkazy preferenční integrace poblíž dotčených genů nebyly zjištěny.

Reprodukční toxikologie

Žádné studie reprodukční a vývojové toxicity na zvířatech nebyly s přípravkem CARVYKTI provedeny.

Studie s cílem vyhodnotit vliv přípravku CARVYKTI na fertilitu nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Cryostor CS5 (obsahuje dimethylsulfoxid)

6.2 Inkompatibility

Z důvodů neexistence studií kompatibility se tento léčivý přípravek nesmí mísit s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

9 měsíců.

Po rozmrazení: maximálně 2,5 hodiny při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C). Infuze přípravku CARVYKTI se musí začít podávat ihned po rozmrazení a dokončit do 2,5 hodiny.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek CARVYKTI se musí uchovávat a přepravovat v plynné fázi kapalného dusíku (≤ -120 °C) a musí zůstat zmrazený, dokud nebude pacient připraven k léčbě, aby se zajistilo, že k podání pacientovi budou k dispozici životaschopné buňky.

Rozmrazeným léčivým přípravkem se nesmí třepat, nesmí se znovu zmrazovat ani dávat do chladničky.

Infuzní vak uchovávejte v hliníkové kryokazetě.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rozmrazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

Infuzní vak z ethylen-vinyl-acetátu (EVA) s utěsněnou doplňovací trubicí a dvěma přístupnými porty pro bodec obsahující buď 30 ml (50 ml vak) nebo 70 ml (250 ml vak) buněčné disperze.

Jeden infuzní vak je zabalen v hliníkové kryokazetě.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek CARVYKTI se nesmí ozařovat, protože ozáření by léčivý přípravek mohlo inaktivovat.

Opatření, která je nutno učinit při zacházení s přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek CARVYKTI musí být na pracovišti přepravován v uzavřených, nerozbitných a nepropustných nádobách.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotníci pracovníci, kteří zachází s přípravkem CARVYKTI, musí přijmout příslušná opatření (nosit rukavice, ochranný oděv a ochranu očí), aby se zamezilo přenosu infekčních onemocnění.

Přípravek CARVYKTI musí být uchováván vždy při teplotě ≤ -120 °C, dokud nebude obsah vaku rozmrazen k infuzi.

Příprava před podáním

Načasování rozmrazení a podání přípravku CARVYKTI infuzí se má zkoordinovat; čas infuze se má potvrdit předem a čas zahájení rozmrazování se musí upravit tak, aby byl přípravek CARVYKTI k dispozici pro infuzi, až bude pacient připravený. Léčivý přípravek se má podat ihned po rozmrazení a infuze se má dokončit do 2,5 hodiny po rozmrazení.

- Před přípravou přípravku CARVYKTI je třeba potvrdit totožnost pacienta tak, že se jeho totožnost porovná s identifikátory pacienta na kryokazetě přípravku CARVYKTI a na informačním listu šarže. Infuzní vak přípravku CARVYKTI se nemá z kryokazety vyjmout, pokud informace na štítku specifickém pro pacienta neodpovídají určenému pacientovi.
- Jakmile se identifikace pacienta potvrdí, má se infuzní vak přípravku CARVYKTI vyjmout z kryokazety.
- Infuzní vak je třeba před rozmrazením zkontrolovat, zda není porušena celistvost obalu, jako jsou trhliny nebo praskliny. Pokud je vak poškozený, přípravek nepodávejte a kontaktujte společnost **Janssen-Cilag International NV**.

Rozmrazování

- Před rozmrazováním se má infuzní vak vložit do uzavíratelného plastového vaku.
- Přípravek CARVYKTI se má rozmrazovat při teplotě $37\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ pomocí vodní lázně nebo zařízení pro rozmrazování za sucha, dokud v infuzním vaku nebude žádný viditelný led. Celková doba od zahájení rozmrazování do jeho dokončení nesmí přesáhnout 15 minut.
- Infuzní vak se má vyjmout z uzavíratelného plastového vaku a osušit. Obsah infuzního vaku se má jemně promíchat, aby se dispergovaly shluky buněčného materiálu. Pokud viditelné shluky buněčného materiálu přetrvávají, má se obsah vaku nadále jemně mísit. Malé shluky buněčného materiálu se musí dispergovat jemným ručním mísením. Přípravek CARVYKTI se před infuzí nesmí přefiltrovávat do jiné nádoby, propírat, odstředovat a/nebo resuspendovat v novém médiu.
- Po rozmrazení se léčivý přípravek nesmí znovu zmrazovat ani dávat do chladničky.

Podávání

- Přípravek CARVYKTI je určen pouze k jednorázovému autolognímu podání.
- Před infuzí a během období zotavování zajistěte, aby byl k dispozici tocilizumab a vybavení pro léčbu naléhavých stavů.
- Potvrďte pacientovu totožnost porovnáním s identifikátory pacienta na infuzním vaku přípravku CARVYKTI a na informačním listu šarže. Přípravek CARVYKTI nepodávejte, pokud informace na štítku specifickém pro pacienta neodpovídá určenému pacientovi.
- Po rozmrazení se musí celý obsah vaku přípravku CARVYKTI podat intravenózní infuzí během 2,5 hodiny při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) za pomoci infuzních souprav vybavených in-line filtrem. Infuze obvykle trvá méně než 60 minut.
- NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.
- Během infuze přípravku CARVYKTI obsah vaku jemně míchejte, aby se dispergovaly shluky buněk.
- Po podání celého obsahu vaku s přípravkem infuzní hadičku, včetně in-line filtru, propláchněte injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby se zajistilo, že se podá všechny léčivý přípravek.

Opatření, která jsou nutná přijmout k likvidaci léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který se dostal do styku s přípravkem CARVYKTI (tuhý a tekutý odpad), se musí zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem v souladu s místními pokyny k zacházení s materiálem lidského původu a musí se takto i likvidovat.

Opatření v případě náhodné expozice

Při náhodné expozici musí být dodrženy místní pokyny k zacházení s materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které se dostaly do styku s přípravkem CARVYKTI, se musí dekontaminovat příslušným dezinfekčním prostředkem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1648/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. května 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM/RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A
ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Program řízení distribuce a dostupnost tocilizumabu

K minimalizaci rizika CRS (včetně HLH) a neurotoxicity (včetně ICANS a jiných neurotoxicit) souvisejících s léčbou přípravkem CARVYKTI držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že všechna centra, která vydávají přípravek CARVYKTI, budou kvalifikována v souladu se sjednaným programem řízené distribuce, a to tak, že:

- před infuzí přípravku CARVYKTI zajistí na pracovišti okamžitý přístup k jedné dávce tocilizumabu na pacienta. Léčebné centrum musí mít přístup k další dávce tocilizumabu během 8 hodin po každé předchozí dávce. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab nebude k dispozici v důsledku nedostatku zaevidovaném v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že na pracovišti budou místo tocilizumabu k dispozici vhodná alternativní opatření k léčbě CRS.

Přípravek CARVYKTI se bude dodávat pouze do kvalifikovaných center a pouze pokud zdravotnický pracovník poskytující léčbu pacientovi podstoupí edukační program pro zdravotnické pracovníky.

Edukační program: před uvedením přípravku CARVYKTI v daném členském státě musí držitel rozhodnutí o registraci zajistit schválení obsahu a formátu edukačních materiálů příslušnou národní regulační autoritou.

Edukační program pro zdravotnické pracovníky

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v každém členském státě, kde se bude přípravek CARVYKTI obchodovat, budou všem zdravotnickým pracovníkům, u kterých se předpokládá, že budou přípravek CARVYKTI předepisovat, vydávat a podávat, poskytnuty pokyny:

- ke zvýšení povědomí o CRS (včetně HLH) a neurotoxicity (včetně ICANS a jiných neurotoxicit) a jejich příslušném sledování, prevenci a léčbě, včetně významu dostupnosti tocilizumabu na daném pracovišti před léčbou pacienta.
- k poučení pacienta o relevantních informacích.
- k hlášení závažných nežádoucích účinků souvisejících s přípravkem CARVYKTI.
- před léčbou pacienta zajistit, že na pracovišti bude pro každého pacienta k dispozici tocilizumab; ve výjimečném případě, kdy tocilizumab nebude k dispozici v důsledku nedostatku zaevidovaném v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, zajistí, že na pracovišti bude k dispozici vhodná alternativní léčba CRS.

Školení o zacházení s léčivým přípravkem:

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že všichni zdravotničtí pracovníci a další personál účastníci se přepravy, uchovávání, rozmrazování, přípravy nebo zacházení s přípravkem CARVYKTI budou proškoleni:

- s cílem zvýšit povědomí o významu potenciálních rizik snížené životaschopnosti buněk v důsledku nesprávného zacházení s léčivým přípravkem nebo jeho nesprávné přípravy.
- ohledně opatření, jež se mají přijmout před zacházením s přípravkem CARVYKTI nebo jeho podáním (tj. jak léčivý přípravek zkontrolovat před podáním, jak jej rozmrazovat a jak jej podávat).

Edukační program pro pacienty

Pacienty informuje a vysvětluje jim:

- rizika CRS (včetně HLH) a neurotoxicity (včetně ICANS a jiných neurotoxicit) související s přípravkem CARVYKTI a zvyšuje povědomí o příznacích vyžadujících okamžitou lékařskou péči.
- potřebu vždy u sebe mít kartu pacienta a sdílet ji se všemi zdravotnickými pracovníky, kteří poskytují péči (včetně pohotovostní péče), aby zdravotnický pracovník mohl kontaktovat předepisujícího specialistu CAR-T léčby.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
K další charakterizaci dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku CARVYKTI u dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kterým byly podány nejméně tři předchozí terapie, včetně inhibitoru proteazomu, imunomodulancia a protilátky proti CD38, a u nichž se při poslední terapii prokázala progresa onemocnění, držitel rozhodnutí o registraci předloží výsledky dlouhodobé pozorovací studie u účastníků předtím léčených ciltakabtagenem autoleucelem.	červen 2043
K další charakterizaci dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti přípravku CARVYKTI u dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kterým byly podány nejméně tři předchozí terapie, včetně inhibitoru proteazomu, imunomodulancia a protilátky proti CD38, a u nichž se při poslední terapii prokázala progresa onemocnění, provede držitel rozhodnutí o registraci pozorovací poregistrační bezpečnostní studii a předloží její výsledky na základě registru.	prosinec 2042
K další charakterizaci dlouhodobé bezpečnosti přípravku CARVYKTI u dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kterým byly podány nejméně tři předchozí terapie, včetně inhibitoru proteazomu, imunomodulancia a protilátky proti CD38, a u nichž se při poslední terapii prokázala progresa onemocnění, provede držitel rozhodnutí o registraci pozorovací poregistrační bezpečnostní studii a předloží její výsledky na základě dat pacientů primárně z oblasti EU.	prosinec 2042

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
K potvrzení účinnosti a bezpečnosti přípravku CARVYKTI u dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kterým byly podány nejméně tři předchozí terapie, včetně inhibitoru proteazomu, imunomodulancia a protilátky proti CD38, a u nichž se při poslední terapii prokázala progresa onemocnění, předloží držitel rozhodnutí o registraci konečné výsledky pivotní studie CARTITUDE-1 (MMY2001).	prosinec 2022
K potvrzení účinnosti a bezpečnosti přípravku CARVYKTI u dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kterým byly podány nejméně tři předchozí terapie, včetně inhibitoru proteazomu, imunomodulancia a protilátky proti CD38, a u nichž se při poslední terapii prokázala progresa onemocnění, předloží držitel rozhodnutí o registraci výsledky studie fáze 3 CARTITUDE-4 (MMY3002).	prosinec 2026

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ NÁDOBA (KRYOKAZETA)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1,0 \times 10^8$ buněk v infuzní disperzi.
ciltacabtagenum autoleucelum (CAR+ životaschopné T-lymfocyty)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje buňky lidského původu.

Autologní lidské T-lymfocyty geneticky modifikované *ex vivo* pomocí lentivirového vektoru kódujícího chimérický antigenní receptor (CAR) zaměřený proti BCMA.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Cryostor CS5 (obsahuje dimethylsulfoxid).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

30 ml nebo 70 ml buněčné disperze v jednom vaku
Viz informační list šarže.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Nezařujte.

NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

Neprotřepávejte.

Chraňte před chladem.

Řádně identifikujte určeného příjemce a přípravek.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze autologní použití.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte zmrazené ≤ -120 °C v plynné fázi kapalného dusíku.
Léčivý přípravek před použitím nerozmrazujte.
Znovu nezmrazujte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy pro nakládání s odpadním materiálem lidského původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1648/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lot
Jméno pacienta:
Datum narození pacienta:
SEC:
Identifikační číslo vaku:
Pořadové identifikační číslo:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INFUZNÍ VAK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1,0 \times 10^8$ buněk v infuzní disperzi.
ciltacabtagenum autoleucelum (CAR+ životaschopné T-lymfocyty)
Pouze intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lot
Jméno pacienta:
Datum narození pacienta:
SEC:
Identifikační číslo vaku:
Pořadové identifikační číslo:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30 ml nebo 70 ml buněčné disperze v jednom vaku
Viz informační list šarže.

6. JINÉ

Pouze autologní použití.
Ověřte identifikační číslo pacienta

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INFORMAČNÍM LISTU ŠARŽE, KTERÝ JE PŘILOŽEN KE KAŽDÉ ZÁSILCE PRO JEDNOHO PACIENTA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1,0 \times 10^8$ buněk v infuzní disperzi.
ciltacabtagenum autoleucelum (CAR+ životaschopné T-lymfocyty)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Autologní lidské T-lymfocyty geneticky modifikované *ex vivo* pomocí lentivirového vektoru kódujícího chimérický antigenní receptor (CAR) zaměřený proti BCMA
Tento léčivý přípravek obsahuje buňky lidského původu.

3. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Číslo šarže	Identifikační číslo vaku	Tělesná hmotnost pacienta (kg)	Celkový objem (ml)	Dávka přípravku na vak

Hliníková kryokazeta obsahující jeden individuálně balený sterilní infuzní vak.

4. DÁVKA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cílová dávka je $0,75 \times 10^6$ CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti (nepřesahující $1,0 \times 10^8$ CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů).

Pacienti s tělesnou hmotností 100 kg a méně: $0,5 - 1,0 \times 10^6$ CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti.

Pacienti s tělesnou hmotností vyšší než 100 kg: $0,5 - 1,0 \times 10^8$ CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů (bez ohledu na tělesnou hmotnost).

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

TENTO DOKUMENT UCHOVEJTE A MĚJTE JEJ K DISPOZICI PŘI PŘÍPRAVĚ NA PODÁNÍ PŘÍPRAVKU CARVYKTI

Pouze autologní použití.

Neozářujte.

NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

Neprotřepávejte.

Chraňte před chladem.

Řádně identifikujte určeného příjemce a přípravek.

7. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte zmrazené (≤ -120 °C). Infuzní vak uchovávejte v hliníkové kryokazetě, dokud nebude připraven na rozmrazení a k podání. Před rozmrazováním vložte infuzní vak do uzavíratelného plastového vaku. Vak neotevírejte, dokud nedojde k rozmrazení. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

8. POUŽITELNOST A DALŠÍ SPECIFICKÉ INFORMACE O ŠARŽI

Vyrobil:	
Datum výroby:	
Datum expirace:	DD/MMM/RRRR

9. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy pro nakládání s odpadním materiálem lidského původu.

10. KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

INFORMACE O PACIENTOVI

Jméno pacienta:

Datum narození pacienta:

SEC:

Pořadové identifikační číslo:

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1648/001

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1,0 \times 10^8$ buněk v infuzní disperzi ciltacabtagenum autoleucelum (CAR+ životaschopné T-lymfocyty)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Lékař nebo zdravotní sestra Vám předá kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace o léčbě přípravkem CARVYKTI. Pečlivě si ji přečtěte a dodržujte pokyny v ní uvedené.
- Kartu pacienta vždy noste s sebou a vždy ji ukažte každému lékaři nebo zdravotní sestře, kteří Vás budou vyšetřovat, nebo v případě návštěvy nemocnice.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek CARVYKTI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek CARVYKTI podán
3. Jak se přípravek CARVYKTI podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek CARVYKTI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek CARVYKTI a k čemu se používá

- Přípravek CARVYKTI je léčivý přípravek genové terapie (léčba geneticky modifikovanými buňkami), který byl vyroben speciálně pro Vás z Vašich vlastních bílých krvinek nazývaných T-lymfocyty.
- Přípravek CARVYKTI se používá k léčbě dospělých s rakovinou kostní dřeně nazývanou mnohočetný myelom. Podává se v případech, kdy nefungovaly alespoň tři jiné druhy léčby.

Jak přípravek CARVYKTI funguje

- Bílé krvinky odebrané z Vaší krve se v laboratoři upraví tak, že se do nich vloží gen, který jim umožní vytvářet bílkovinu nazývanou chimérický antigenní receptor (CAR).

CAR se může navázat na zvláštní bílkovinu na povrchu myelomových buněk, což umožní bílým krvinkám myelomové buňky rozpoznat a napadnout je.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek CARVYKTI podán

Přípravek CARVYKTI Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na kteroukoli složku léků, které Vám před léčbou přípravkem CARVYKTI budou podány ke snížení počtu bílých krvinek v krvi (lymfodepleční léčba) (viz také bod 3, Jak se přípravek CARVYKTI podává).

Pokud se domníváte, že můžete být alergický(á), porad'te se se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Před tím, než Vám bude přípravek CARVYKTI podán, informujte svého lékaře, pokud máte:

- současné problémy s nervovým systémem nebo jste je měl(a) v minulosti – jako jsou záchvaty křečí, mrtvice, nová nebo zhoršující se ztráta paměti
- jakékoli problémy s plícemi, srdcem nebo krevním tlakem (nízký nebo zvýšený)
- problémy s játry nebo ledvinami.
- známky nebo příznaky reakce štěpu proti hostiteli. K tomu dochází, když transplantované buňky napadnou tělo, což vyvolává příznaky jako je vyrážka, pocit na zvracení, zvracení, průjem a krev ve stolici.

Pokud se Vás něco z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(jistá)), poraďte se před tím, než Vám bude přípravek CARVYKTI podán, se svým lékařem.

Testy a kontroly

Dříve než Vám bude přípravek CARVYKTI podán, lékař:

- zkontroluje počty krevních elementů
- vyšetří Vaše plíce, srdce a krevní tlak
- bude hledat známky infekce - infekce bude залéčena, než Vám bude přípravek CARVYKTI podán
- zkontroluje, zda se Vaše nádorové onemocnění nezhoršuje
- vyšetří Vás na hepatitidu (zánět jater) B, hepatitidu C nebo infekci vyvolanou virem HIV
- zkontroluje, zda jste nebyl(a) během posledních 6 týdnů očkován(a) nebo zda očkování v několika příštích měsících neplánujete.

Po léčbě přípravkem CARVYKTI lékař:

- bude pravidelně kontrolovat Vaši krev, protože počet krevních buněk a dalších krevních složek může klesat.

Lékaře ihned informujte, pokud dostanete horečku, zimnici nebo se u Vás objeví nějaké známky nebo příznaky infekce, budete se cítit unavený(á) nebo se Vám budou dělat modřiny nebo budete krvácet.

Sledujte u sebe závažné nežádoucí účinky

Existují závažné nežádoucí účinky, o kterých je třeba ihned informovat lékaře nebo zdravotní sestru a které mohou vyžadovat okamžité lékařské ošetření. Viz bod 4 v části „Závažné nežádoucí účinky“.

Děti a dospívající

Přípravek CARVYKTI se nemá používat u dětí a dospívajících ve věku do 18 let, protože tento léčivý přípravek nebyl u této věkové skupiny hodnocen a není známo, zda je bezpečný a účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek CARVYKTI

Před tím, než Vám bude přípravek CARVYKTI podán, lékaře nebo zdravotní sestru informujte, pokud užíváte, nebo jste v nedávné době užíval(a) či možná budete užívat nějaké jiné léky, zejména:

- léky, které tlumí imunitní systém, jako jsou kortikosteroidy.

Tyto léky mohou mít vliv na účinnost přípravku CARVYKTI.

Vakcíny a přípravek CARVYKTI

Určitý typ vakcín, nazývaných živé vakcíny, Vám nesmí být podán:

- během 6 týdnů před tím, než Vám bude podán krátký cyklus chemoterapie (nazývaný lymfodepleční chemoterapie) k přípravě těla na podání přípravku CARVYKTI.
- po léčbě přípravkem CARVYKTI, kdy se imunitní systém zotavuje.

Pokud musíte podstoupit nějaké očkování, poraďte se se svým lékařem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

- To proto, že účinky přípravku CARVYKTI u těhotných nebo kojících žen nejsou známy.
- Přípravek CARVYKTI může poškodit nenarozené nebo kojené dítě.

Pokud otěhotníte nebo se domníváte, že byste mohla být těhotná po léčbě přípravkem CARVYKTI, ihned to sdělte svému lékaři.

Před zahájením léčby si musíte udělat těhotenský test. Přípravek CARVYKTI se má podávat pouze v případech, kdy výsledky prokáží, že nejste těhotná.

Pokud jste léčbu přípravkem CARVYKTI podstoupila, je třeba, abyste všechny plány týkající se otěhotnění prodiskutovala se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a používání nástrojů nebo obsluha strojů

Přípravek CARVYKTI může závažně ovlivnit Vaši schopnost řídit, používat nástroje nebo obsluhovat stroje, protože vyvolává nežádoucí účinky, která mohou vést k tomu, že:

- se budete cítit unavený(á)
- budete mít problémy s rovnováhou a koordinací pohybů
- se budete cítit zmatený(á), slabý(á) nebo se Vám bude točit hlava.

Po dobu nejméně 8 týdnů po podání přípravku CARVYKTI a pokud se tyto příznaky vrátí, neříd'te ani nepoužívejte nástroje ani neobsluhujte stroje.

Přípravek CARVYKTI obsahuje dimethylsulfoxid (DMSO) a kanamycin

Tento léčivý přípravek obsahuje DMSO (látku používanou k uchování zmrazených buněk) a může obsahovat stopy kanamycinu (aminoglykosidového antibiotika), přičemž obě tyto látky mohou někdy vyvolat alergické reakce. Lékař Vás bude sledovat s ohledem na známky případné alergické reakce.

3. Jak se přípravek CARVYKTI podává

Přípravek CARVYKTI Vám bude vždy podávat zdravotnický pracovník v kvalifikovaném léčebném centru.

Výroba přípravku CARVYKTI z Vašich vlastních krvinek

Přípravek CARVYKTI se vyrábí z Vašich vlastních bílých krvinek. Krvinky Vám budou odebrány k přípravě léku.

- Lékař Vám pomocí katétru (hadičky) zavedeného do žíly odebere určité množství krve.
- Z krve budou odděleny určité bílé krvinky – zbytek krve se vrátí do žíly. Tomuto procesu se říká „leukaferéza“.
- Tento proces může trvat 3 až 6 hodin a může být nutné ho opakovat.
- Vaše bílé krvinky budou odeslány do výrobního centra, kde budou pozměněny, čímž vznikne přípravek CARVYKTI. Tento proces trvá asi 4 týdny.
- Během výroby přípravku CARVYKTI můžete dostávat jiné léky k léčbě mnohočetného myelomu. To proto, aby nedošlo ke zhoršení Vašeho zdravotního stavu.

Léky podávané před léčbou přípravkem CARVYKTI

Několik dní před podáním – bude Vám podána léčba nazývaná „lymfodepleční terapie“ s cílem připravit tělo na přípravek CARVYKTI. Tato léčba snižuje počty bílých krvinek v krvi, takže geneticky modifikované bílé krvinky z přípravku CARVYKTI se budou moci po vrácení do těla množit.

30 až 60 minut před podáním – mohou Vám být podány jiné léky. Ty mohou zahrnovat:

- antihistaminikum ke zmírnění alergické reakce – jako je difenhydramin
- léky na horečku – jako je paracetamol.

Lékař nebo zdravotní sestra pečlivě zkontrolují, zda léčba přípravkem CARVYKTI, která Vám bude podána, pochází z Vašich vlastních bílých krvinek.

Jak Vám bude přípravek CARVYKTI podán

Přípravek CARVYKTI je jednorázová léčba. Nebude podáván znovu.

- Lékař nebo zdravotní sestra Vám přípravek CARVYKTI podají do žíly tzv. kapačkou. Toto podání se nazývá „intravenózní infuze“ a obvykle trvá méně než 60 minut. Přípravek CARVYKTI je geneticky modifikovanou verzí Vašich bílých krvinek.
- Zdravotnický pracovník, který bude nakládat s přípravkem CARVYKTI, přijme příslušná opatření, aby se zabránilo možnosti přenosu infekčních chorob.
- Zároveň budou dodržovány místní pokyny k čištění nebo likvidaci materiálů, které se dostaly do styku s přípravkem CARVYKTI.

Po podání přípravku CARVYKTI

- Naplánujte si pobyt v blízkosti nemocnice, kde jste byl(a) léčen(a), po dobu nejméně 4 týdnů po podání přípravku CARVYKTI.
 - Po dobu nejméně 14 dní po podání přípravku CARVYKTI musíte navštěvovat nemocnici každý den. To proto, aby lékař mohl kontrolovat, že léčba funguje, a aby Vás mohl ošetřit, pokud se objeví nežádoucí účinky. Pokud se objeví závažné nežádoucí účinky, může být nutné, abyste zůstal(a) v nemocnici, dokud se nežádoucí účinky nedostanou pod kontrolu, a budete moci bezpečně z nemocnice odejít.
 - Pokud jednu z návštěv nestihnete, zavolejte co nejdříve svému lékaři nebo do kvalifikovaného léčebného centra, abyste si sjednali novou návštěvu.
- Budete požádáni o zařazení do registru pacientů léčených obdobnými přípravky na dobu nejméně 15 let s cílem sledovat Váš zdravotní stav a lépe porozumět dlouhodobým účinkům přípravku CARVYKTI.
- Přítomnost přípravku CARVYKTI v těle může vést k tomu, že některé komerční testy na infekci HIV budou nesprávně vykazovat pozitivní výsledky, i když budete HIV negativní.
- Poté, kdy Vám bude podán přípravek CARVYKTI, nesmíte darovat krev, orgány, tkáň ani buňky k transplantaci.

4 Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přípravek CARVYKTI může vyvolat nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo život ohrožující.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás objeví některý z následujících závažných nežádoucích účinků, které mohou být těžké a mohou být i smrtelné, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

- Závažná imunitní reakce známá jako „syndrom z uvolnění cytokinů“ (CRS), některé jeho příznaky zahrnují:
 - Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):
 - zimnice, horečka (38 °C nebo vyšší),
 - zrychlený tep, dýchací obtíže,
 - nízký krevní tlak, což může vést k pocitu závratí nebo točení hlavy.
- Účinky na nervový systém, jejichž příznaky se mohou objevit dny nebo týdny po podání infuze a mohou být zpočátku mírné. Některé z těchto příznaků mohou být známkami závažné imunitní reakce nazývané „syndrom neurotoxicity spojený s imunitními efektorovými buňkami“ (ICANS) nebo mohou být známkami a příznaky parkinsonismu:
 - Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):
 - pocit zmatenosti,
 - snížená bdělost, dezorientovanost, úzkost, ztráta paměti,

- potíže s mluvením nebo nezřetelná řeč,
- zpomalené pohyby, změny rukopisu

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- ztráta koordinace ovlivňující pohyby a rovnováhu,
- potíže se čtením, psaním a porozuměním slovům,
- změny osobnosti, které mohou zahrnovat nižší hovornost, nezájem o aktivity a sníženou mimiku

- Přípravek CARVYKTI může zvýšit riziko život ohrožujících infekcí, které mohou vést k úmrtí.

Pokud zaznamenáte některý z výše uvedených nežádoucích účinků, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Další nežádoucí účinky

Níže jsou uvedeny další nežádoucí účinky. Pokud Vás některý z těchto nežádoucích účinků postihne, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- infekce v nose, vedlejších nosních dutinách nebo v hrdle (rýma)
- bakteriální infekce
- kašel, dušnost
- bolest hlavy
- bolest, včetně bolestí svalů a kloubů
- bolest žaludku
- otok vyvolaný hromaděním tekutin v těle
- pocit silné únavy
- pocit na zvracení, snížení chuti k jídlu, zácpa, zvracení, průjem
- problémy s pohybem, včetně svalových křečí, svalové ztuhlosti
- poškození nervů, které může způsobit mravenčení, necitlivost, bolest nebo ztrátu vnímání bolesti
- nízké hladiny protilátek nazývaných imunoglobuliny v krvi – což může vést k infekcím
- abnormální krevní testy ukazující na:
 - nízké počty bílých krvinek (včetně neutrofilů a lymfocytů), což může být doprovázeno infekcí a horečkou,
 - nízké počty krevních destiček (napomáhajících srážení krve) a červených krvinek
 - nízké hladiny vápníku, sodíku, draslíku, hořčíku, fosfátu v krvi
 - nízké hladiny albuminu, což je typ bílkoviny v krvi
 - nízké hladiny fibrinogenu, což je typ bílkoviny v krvi, což zhoršuje tvorbu sraženin
 - zvýšené hladiny bílkoviny nazývané ferritin v krvi
 - zvýšené krevní hladiny enzymů nazývaných alkalická fosfatáza, laktátdehydrogenáza, gamaglutamyltransferáza a aminotransferázy
- nízká hladina kyslíku v krvi, což způsobuje dušnost, kašel, bolest hlavy a zmatenost
- zvýšený krevní tlak

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- abnormální srdeční tep
- krvácení, které může být závažné, nazývané "hemoragie"
- selhání ledvin
- pneumonie (plicní infekce)
- virové infekce
- plísňová infekce
- závažná infekce v celém těle (sepse)
- závažná imunitní reakce postihující krvinky – může vést ke zvětšení jater a sleziny, nazývá se „hemofagocytární lymfohistiocytóza“

- svalový třes
- neklidné spaní
- mírná svalová slabost způsobená poškozením nervů
- mravenčení, necitlivost a bolest v ruce a nohou, obtíže s chůzí, slabost nohou a/nebo paží a potíže s dechem
- necitlivost v obličeji, obtíže s pohybem svalů obličeje a očí
- vysoká hladina bilirubinu v krvi
- krevní sraženina
- kožní vyrážka
- zvýšená hladina bílkoviny nazývané C-reaktivní protein v krvi, což může ukazovat na infekci nebo zánět
- silná zmatenost
- typ infekce herpetickým virem nazývaným cytomegalovirus.

Pokud Vás postihne některý z výše uvedených nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Nesnažte se sami léčit své příznaky jinými léky.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek CARVYKTI uchovávat

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku nádoby a infuzním vaku za „EXP“.

Uchovávejte přípravek zmrazený v plynné fázi kapalného dusíku (≤ -120 °C), dokud nebude rozmrazen k použití.

Znovu nezmrazujte.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek CARVYKTI obsahuje

Léčivou látkou je ciltacabtagenum autoleucelum.

Jeden infuzní vak přípravku CARVYKTI obsahuje buněčnou disperzi ciltacabtagenum autoleucelum obsahující $3,2 \times 10^6$ až $1,0 \times 10^8$ CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů suspendovaných v kryokonzervačním roztoku.

Infuzní vak obsahuje 30 nebo 70 ml infuzní disperze.

Pomocnou látkou je roztok (Cryostor CS5) používaný k uchování zmrazených buněk (viz bod 2, Přípravek CARVYKTI obsahuje DMSO a kanamycin).

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské buňky.

Jak přípravek CARVYKTI vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek CARVYKTI je bezbarvá až bílá buněčná infuzní disperze s odstíny bílé, žluté a růžové, o objemu 30 ml nebo 70 ml, dodávaná v 50 ml, respektive 250 ml infuzním vaku, individuálně zabalená v hliníkové kryokazetě.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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.is

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení.

Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Přípravek CARVYKTI se nesmí ozařovat, protože ozáření by léčivý přípravek mohlo inaktivovat.

Opatření, která je nutno učinit při zacházení s přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek CARVYKTI musí být na pracovišti přepravován v uzavřených, nerozbitných a nepropustných nádobách.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci kteří zachází s přípravkem CARVYKTI, musí přijmout příslušná opatření (nosit rukavice, ochranný oděv a ochranu očí), aby se zamezilo přenosu infekčních onemocnění.

Přípravek CARVYKTI musí vždy být při teplotě ≤ -120 °C, dokud nebude obsah vaku rozmrazen k infuzi.

Příprava před podáním

Načasování rozmrazení a podání přípravku CARVYKTI infuzí se má zkoordinovat; čas infuze se má potvrdit předem a čas zahájení rozmrazování se musí upravit tak, aby byl přípravek CARVYKTI k dispozici pro infuzi, až bude pacient připravený. Léčivý přípravek se má podat ihned po rozmrazení a infuze se má dokončit do 2,5 hodiny po rozmrazení.

- Před přípravou přípravku CARVYKTI je třeba potvrdit totožnost pacienta tak, že se jeho totožnost porovná s identifikátory pacienta na kryokazetě přípravku CARVYKTI a v informačním listu šarže. Infuzní vak přípravku CARVYKTI se nemá z kryokazety vyjmout, pokud informace na štítku specifickém pro pacienta neodpovídají určenému pacientovi.
- Jakmile se identifikace pacienta potvrdí, má se infuzní vak přípravku CARVYKTI vyjmout z kryokazety.
- Infuzní vak je třeba před rozmrazením zkontrolovat, zda není porušena celistvost obalu, jako jsou trhliny nebo praskliny. Pokud je vak poškozený, přípravek nepodávejte a kontaktujte společnost **Janssen-Cilag International NV**.

Rozmrazování

- Před rozmrazováním se má infuzní vak vložit do uzavíratelného plastového vaku.
- Přípravek CARVYKTI se má rozmrazovat při teplotě 37 °C \pm 2 °C pomocí vodní lázně nebo zařízení pro rozmrazování za sucha, dokud v infuzním vaku nebude žádný viditelný led. Celková doba od zahájení rozmrazování do jeho dokončení nesmí přesáhnout 15 minut.
- Infuzní vak se má vyjmout z uzavíratelného plastového vaku a osušit. Obsah infuzního vaku se musí jemně promíchat, aby se dispergovaly shluky buněčného materiálu. Pokud viditelné shluky buněčného materiálu přetrvávají, musí se obsah vaku nadále jemně mísit. Malé shluky buněčného materiálu se musí dispergovat jemným ručním mísením. Přípravek CARVYKTI se před infuzí nesmí přefiltrovávat do jiné nádoby, propírat, odstředovat a/nebo resuspendovat v novém médiu.
- Po rozmrazení se léčivý přípravek nesmí znovu zmrazovat ani dávat do chladničky.

Podávání

- Přípravek CARVYKTI je určen pouze k jednorázovému autolognímu použití.
- Před infuzí a během období zotavování zajistěte, aby byl k dispozici tocilizumab a vybavení pro léčbu naléhavých stavů. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab nebude k dispozici v důsledku nedostatku zaevidovaném v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí být před infuzí k dispozici přístup k vhodné alternativní léčbě CRS místo tocilizumabu.
- Potvrďte pacientovu totožnost porovnáním s identifikátory pacienta na infuzním vaku přípravku CARVYKTI a v informačním listu šarže. Přípravek CARVYKTI nepodávejte, pokud informace na štítku specifickém pro pacienta neodpovídá určenému pacientovi.
- Po rozmrazení se musí celý obsah vaku přípravku CARVYKTI podat intravenózní infuzí při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) během 2,5 hodiny za pomoci infuzních souprav vybavených in-line filtrem. Infuze obvykle trvá méně než 60 minut.
- **NEPOUŽÍVEJTE** leukodepleční filtr.
- Během infuze přípravku CARVYKTI obsah vaku jemně míchejte, aby se dispergovaly shluky buněk.
- Po podání celého obsahu vaku s přípravkem propláchněte infuzní hadičku včetně in-line filtru injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml ($0,9\%$), aby se zajistilo, že se podá všechen léčivý přípravek.

Opatření, která jsou nutná přijmout k likvidaci léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který se dostal do styku s přípravkem CARVYKTI (tuhý a tekutý odpad), se musí zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem v souladu s místními pokyny k zacházení s materiálem lidského původu a musí se takto i likvidovat.

Opatření v případě náhodné expozice

Při náhodné expozici se musí dodržet místní pokyny k zacházení s materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které se dostaly do styku s přípravkem CARVYKTI, se musí dekontaminovat příslušným dezinfekčním prostředkem.