

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ solua infuusioneste, dispersio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

CARVYKTI (siltakabtageniautoleuseeli) on geenimuokattuja autologisia soluja sisältävä valmiste. Se sisältää T-soluja, jotka on transdukoitu *ex vivo* käyttämällä replikaatiokyvyttöä lentivirusvektoria, joka koodaa B-solujen kypsyminenantigeenia (BCMA) tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (chimeric antigen receptor, CAR). CAR puolestaan koostuu kahdesta yhden domeenin vasta-aineesta, joilla on sidos 4-1BB-kostimulaattoridomeeniin ja CD3-zeeta-signaalidomeeniin.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Yksi potilaskohtainen CARVYKTI-infuusiopussi sisältää siltakabtageniautoleuseelia autologisten T-solujen eräkohtaisena pitoisuutena; solut on geenimuokattu ilmentämään kimeeristä anti-BCMA-antigeenireseptoria (CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut) (ks. kohta 4.2). Lääkevalmiste on pakattu yhteen infuusiopussiin, jonka sisältämässä infuusionesteessä, soludispersiossa, on $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua suspendoituna kryosäilytysliuokseen.

Infuusiopussi sisältää 30 ml tai 70 ml infuusionestettä, dispersiota.

Solukoostumus ja solujen lopullinen määrä ovat riippuvaisia potilaan painosta, ja määrä vaihtelee yksilöllisen potilaskohtaisen erän mukaan. Valmistuksessa voi olla T-solujen lisäksi luonnollisia tappajasoluja (NK-soluja).

Kvantitatiiviset tiedot lääkevalmisteesta, mukaan lukien elinkykyisten solujen kokonaispitoisuus, dispersiotalavuus ja CAR⁺-solujen kokonaismäärä infuusiopussia kohden sekä toimitettu annos mainitaan erätiedoissa (Lot Information Sheet), joka on CARVYKTI-valmisteen kuljetuksessa käytetyssä kryosäiliössä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi CARVYKTI-annos sisältää 0,05 ml dimetyylisulfoksidia (DMSO) per ml ja kanamysiinijäämiä (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, dispersio

Väritön tai valkoinen (käsittää myös valkoisen, keltaisen ja pinkin vivahteet) dispersio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

CARVYKTI on tarkoitettu uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuisille, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen

muuntajaa, proteasomin estäjää ja CD38:n vasta-ainetta, ja joilla sairauden on todettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

CARVYKTI on annettava hoitoon kvalifioidussa hoitoyksikössä.

Hoito pitää aloittaa sellaisen hematologisten syöpien hoidosta kokemusta omaavan terveydenhoidon ammattilaisen ohjauksessa ja valvonnassa, joka on saanut koulutuksen CARVYKTI-hoitoon ja sen antamiseen potilaille.

Kvalifioidussa hoitoyksikössä on oltava ennen infuusiota saatavilla vähintään yksi annos tosilitsumabia sytokiinioreyhtymän varalta, ja lisäannos on oltava saatavilla aina 8 tunnin kuluessa edellisestä annoksesta (ks. kohta 4.4). Poikkeuksellisessa tilanteessa, jossa tosilitsumabia ei ole Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön vuoksi saatavissa, tosilitsumabin sijaan on ennen infuusiota oltava käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia menetelmiä sytokiinioreyhtymän hoitoon.

Ensiapuvälineet on oltava saatavilla ennen infuusiota ja toipumisjakson aikana.

Annostus

CARVYKTI on tarkoitettu autologiseen käyttöön (ks. kohta 4.4).

Hoito koostuu infuusiona annettavasta kerta-annoksesta, joka käsittää yhden infuusiopussin CAR-positiivisia elinkykyisiä T-soluja sisältävää dispersiota.

Tavoiteannos on $0,75 \times 10^6$ CAR-positiivisia elinkykyisiä T-soluja painokiloa (kg) kohden (enintään 1×10^8 CAR-positiivisia elinkykyisiä T-soluja).

Enintään 100 kg:n painoiset potilaat: $0,5-1 \times 10^6$ CAR-positiivisia elinkykyisiä T-soluja painokiloa (kg) kohden.

Yli 100 kg:n painoiset potilaat: $0,5-1 \times 10^8$ CAR-positiivisia elinkykyisiä T-soluja (annostus ei perustu painoon).

Ks. annokseen liittyvät lisätiedot valmisteen mukana tulevasta erätiedoista (Lot Information Sheet).

Siltahoito

Ennen CARVYKTI-infusiota annetaan siltahoito lääkkeen määräävän lääkärin harkinnan ja valinnan mukaan, jotta vähennetään kasvaintaakkaa tai vakautetaan sairaus (ks. kohta 4.4).

Esihoito (lymfodepletiivinen hoito)

Lymfodepleetiivistä esihoitoa on siirrettävä myöhemmäksi, jos potilaalla on vakavia haittavaikutuksia edeltävistä siltahoidoista (mukaan lukien kliinisesti merkittävä aktiivinen infektio, sydäntoksisuus ja keuhkotoksisuus) (ks. kohta 5.1).

CARVYKTI-hoidon saatavuus pitää varmistaa ennen lymfodepleetiivisen esihoidon aloittamista. Lymfodepleetiivistä esihoitoa, joka käsittää 300 mg/m^2 syklofosfamidia laskimoon ja 30 mg/m^2 fludarabiinia laskimoon, pitää antaa päivittäin 3 päivän ajan. CARVYKTI-infuusio annetaan 5–7 päivää lymfodepleetiivisen esihoidon aloittamisen jälkeen. Jos lymfodepleetiivisestä esihoidosta aiheutuvan toksisuuden lieveneminen 1. asteeseen tai lievemmäksi kestää yli 14 päivää ja siten viivästyttää CARVYKTI-hoitoa, lymfodepleetiivinen esihoito pitää antaa uudelleen vähintään 21 päivää ensimmäisen lymfodepleetiivisen esihoidon ensimmäisen annoksen jälkeen.

Ks. syklofosfamidin ja fludarabiinin annosmuutokset niiden valmisteyhteenvedoista.

Esilääkitys

Kaikille potilaille pitää antaa 30–60 minuuttia ennen CARVYKTI-infusiota seuraava infuusion esilääkitys:

- kuumetta alentavaa lääkettä ($650-1\ 000 \text{ mg}$ parasetamolia suun kautta tai laskimoon)
- antihistamiinia ($25-50 \text{ mg}$ difenhydramiinia suun kautta tai laskimoon tai vastaava lääkitys).

Systemisten kortikosteroidien profylaktista käyttöä pitää välttää, sillä se voi muuttaa CARVYKTI-valmisteen vaikutuksia.

Erityisryhmät

Iäkkäät

≥ 65-vuotiaiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Hepatiitti B -virus- (HBV), hepatiitti C -virus- (HCV) tai ihmisen immuunikatovirus (HIV) -seroposiiviset potilaat

CARVYKTI-valmisteen valmistamisesta potilaille, jotka ovat HIV-positiivisia tai joilla on aktiivinen HBV- tai HCV-infektio, ei ole toistaiseksi kokemusta. HBV-, HCV- ja HIV-infektion ja muiden tartunnanaiheuttajien seulontatutkimus on tehtävä ennen solujen keräämistä valmisteen valmistusta varten.

Pediatriset potilaat

CARVYKTI-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

CARVYKTI on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon.

Leukosyyttejä poistavaa suodatinta EI SAA käyttää.

CARVYKTI-valmisteen valmistelu infuusiota varten

Ennen infuusiota ja toipumisjakson aikana on varmistettava, että tosilitsumabia on saatavilla tai sellaisessa poikkeuksellisessa tilanteessa, jossa tosilitsumabia ei ole Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön vuoksi saatavissa, on käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia lääkkeitä. Lisäksi on varmistettava, että ensiapuvälineet ovat saatavilla.

Ennen infuusiota on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa CARVYKTI-kryosäiliöön, infuusiopussiin ja erätietoihin (Lot Information Sheet) merkittyjä yksilöllisiä potilaan tunnistetietoja (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmistetta ei saa sulattaa ennen kuin se on tarkoitus käyttää. CARVYKTI-valmisteen sulatuksen ja infuusion ajankohdat on koordinoitava; infuusion ajankohta on vahvistettava etukäteen, ja sulatuksen aloitus on ajoitettava siten, että CARVYKTI on käytettävissä infuusioon, kun potilas on valmis. Lääkevalmiste pitää antaa heti sulatuksen jälkeen, ja infuusion pitää olla annettuna 2,5 tunnin kuluessa sulatuksesta.

Ks. kohdasta 6.6 yksityiskohtaiset ohjeet CARVYKTI-valmisteen valmistelusta, annosta, tahattoman altistumisen edellyttämistä toimenpiteistä ja valmisteen hävittämisestä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Lymfodepletiivisten solunsalpaajien ja tukihoidon vasta-aiheet pitää huomioida.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Soluja sisältävien pitkälle kehitettyjen lääkevalmisteiden jäljitettävyttä koskevia vaatimuksia on noudatettava. Jäljitettävyuden parantamiseksi on annettujen lääkevalmisteen nimi, eränumero ja hoitoa saaneen potilaan nimi tallennettava 30 vuodeksi lääkevalmisteen viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Yleistä

Autologinen käyttö

CARVYKTI on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön, eikä sitä saa missään tilanteissa antaa muille potilaille. CARVYKTI-infusiota ei saa antaa, jos valmisteen tuotetiedoissa ja erätiedoissa olevat tiedot eivät vastaa potilaan henkilöllisyyttä.

Potilaan kliininen tutkiminen ennen CARVYKTI-infusiota

CARVYKTI-infusion antoa pitää siirtää myöhemmäksi, jos potilaalla on jokin seuraavista sairauksista:

- kliinisesti merkittävä aktiivinen infektio tai tulehdustiloja
- lymfodepletiivisestä syklofosfamidi- ja fludarabiiniesihoidosta aiheutunut ≥ 3 . asteen ei-hematologinen toksisuus, lukuun ottamatta 3. asteen pahoinvointia, oksentelua, ripulia tai ummetusta. CARVYKTI-infusiota pitää siirtää, kunnes nämä tapahtumat lievenevät ≤ 1 . asteeseen
- aktiivinen käännteishyljintä.

Potilaat, joilla on aktiivinen tai on anamneesissa merkittävä keskushermostosairaus tai munuaisten, maksan, keuhkojen tai sydämen riittämätön toiminta, ovat todennäköisesti alttiimpia jäljempänä kuvattujen haittavaikutusten seurauksille ja tarvitsevat siten erityistä huomiota. CARVYKTI-valmisteen käytöstä potilaille, joilla myelooma on levinnyt keskushermostoon tai joilla on ennestään muu kliinisesti oleellinen keskushermostosairaus, ei ole kokemusta.

CARVYKTI-valmisteen tehoa/turvallisuutta muille anti-BCMA-hoidoille aiemmin altistuneille potilaille ei tunneta.

CARVYKTI-valmisteen tehosta/turvallisuudesta uudelleen hoitoa saaneille potilaille on vähän näyttöä saatavissa.

Seuranta infuusion jälkeen

Potilaiden pitää olla kvalifioidun hoitoyksikön päivittäisessä seurannassa 14 päivän ajan CARVYKTI-infusion jälkeen ja sen jälkeen säännöllisin väliajoin vielä 2 viikkoa CARVYKTI-infusion jälkeen, jotta sytokiinioireyhtymän oireet ja löydökset, neurologiset tapahtumat ja muu toksisuus voidaan havaita (ks. kohta 4.4).

Potilaita on ohjeistettava olemaan kvalifioidun hoitoyksikön lähiseudulla vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen.

Sytokiinioireyhtymä

CARVYKTI-infusion jälkeen voi ilmetä sytokiinioireyhtymä, mukaan lukien kuolemaan johtavia tai henkeä uhkaavia reaktioita.

Sytokiinioireyhtymä ilmaantui lähes kaikille CARVYKTI-infusion saaneille potilaille, ja valtaosassa niistä vaikeusaste oli 1. tai 2. aste (ks. kohta 4.8). CARVYKTI-infusiosta (päivä 1) sytokiinioireyhtymän ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 7 päivää (vaihteluväli: 1–12 päivää). Noin 90 %:lla potilaista sytokiinioireyhtymä ilmaantui kolmannen CARVYKTI-infusion jälkeisen päivän jälkeen.

Sytokiinioireyhtymän kesto oli lähes kaikissa tapauksissa 1–15 päivää (keston mediaani 4 päivää). Yhdeksälläkymmenellä prosentilla potilaista sytokiinioireyhtymä kesti ≤ 7 päivää.

Sytokiinioireyhtymän kliinisiä oireita ja löydöksiä voivat olla mm. kuume (johon voi liittyä vilunpuistatuksia), vilunväristykset, hypotensio, hypoksia ja maksaentsyymiarvojen suureneminen. Sytokiinioireyhtymän mahdollisesti henkeä uhkaavia komplikaatioita voivat olla mm. sydämen toimintahäiriöt, neurologinen toksisuus ja hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH). Potilailla, joille hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi kehittyy, voi olla lisääntynyt vaikea-asteisten verenvuotojen riski. Potilaita pitää seurata tarkoin näiden tapahtumien oireiden ja löydösten, mukaan lukien kuumeen, havaitsemiseksi. Vaikea-asteisen sytokiinioireyhtymän riskitekijöitä ovat suuri kasvaintaakka ennen infusiota, aktiivinen infektio ja varhaisessa vaiheessa ilmenevä kuume tai kuumeen jatkuminen, kun oireenmukaista hoitoa on annettu 24 tunnin ajan.

CARVYKTI-infuusiota pitää siirtää, jos potilaan edeltävästä lymfodepletiivisestä hoidosta tai siltahoidosta aiheutuvat vakavat haittavaikutukset (mukaan lukien sydäntoksisuus tai keuhkotoksisuus) eivät ole hävinneet, jos potilaan tauti etenee nopeasti tai potilaalla on kliinisesti merkittävä aktiivinen infektio (ks. kohta 4.2). Infektioihin pitää antaa asianmukainen hoito tai estohoito, ja aktiivisten infektioiden paraneminen täysin pitää varmistaa ennen CARVYKTI-infuusiota. Infektioita voi ilmetä myös samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa, ja ne voivat lisätä kuolemaan johtavan tapahtuman riskiä.

Vähintään yhden tosilitsumabiannoksen saatavuus sytokiinioireyhtymän varalta pitää varmistaa ennen infuusiota. Kvalifioidussa hoitoyksikössä on oltava lisäannos tosilitsumabia saatavissa aina 8 tunnin kuluessa kustakin aiemmasta annoksesta. Poikkeuksellisessa tilanteessa, jossa tosilitsumabia ei ole Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön vuoksi saatavissa, hoitopaikassa on oltava tosilitsumabin sijaan käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia menetelmiä sytokiinioireyhtymän hoitoon. Potilaiden pitää olla kvalifioidun hoitoyksikön päivittäisessä seurannassa 14 päivän ajan sytokiinioireyhtymän oireiden ja löydösten varalta CARVYKTI-infuusion jälkeen ja sen jälkeen säännöllisin väliajoin vielä 2 viikkoa CARVYKTI-infuusion jälkeen.

Potilaita pitää neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos heille ilmaantuu milloin tahansa sytokiinioireyhtymän oireita ja löydöksiä. Potilas pitää tutkia heti sytokiinioireyhtymän ensimmäisten oireiden ilmetessä sairaalahoidon ja tukihoidon sekä tosilitsumabihoidon tarpeen suhteen tai tosilitsumabi- ja kortikosteroidihoito pitää aloittaa jäljempänä olevan taulukon 1 mukaisesti.

Jos potilaalla on vaikea-asteinen tai hoitoon reagoimaton sytokiinioireyhtymä, hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin tutkimista pitää harkita. Jos potilaalla on ennen infuusiota suuri kasvaintaakka, jos kuume ilmaantuu varhaisessa vaiheessa tai jos kuume jatkuu 24 tunnin jälkeen, tosilitsumabin varhaista antoa pitää harkita. Myelooisten kasvutekijöiden, etenkin granulositytti-makrofagikasvutekijöiden (GM-CSF) käyttöä pitää välttää sytokiinioireyhtymän aikana. Jos potilaalla on suuri kasvaintaakka, harkitse lähtötilanteen kasvaintaakan vähentämistä siltahoidolla ennen CARVYKTI-infuusiota (ks. kohta 4.2).

CARVYKTI-hoitoon liittyvän sytokiinioireyhtymän hoito

Jos sytokiinioireyhtymää epäillään, hoito on taulukon 1 suositusten mukainen. Sytokiinioireyhtymän tukihoidoa (mm. antipyreettejä, laskimonsisäistä nestehoitoa, vasopressoreita, lisähappea) on annettava tarpeen mukaan. Laboratoriotutkimuksia pitää harkita disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation varalta sekä hematologisten parametrien ja keuhkojen, sydämen, munuaisten ja maksan toiminnan seuraamiseksi. Muita sytokiineihin kohdentuvia monoklonaalisia vasta-aineita (kuten anti-IL-1 ja/tai anti-TNF α) tai CAR-T-solujen määrää vähentäviä ja eliminoivia hoitoja voidaan harkita, jos potilaalle ilmaantuu korkean asteen sytokiinioireyhtymä ja hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi, joka jatkuu vaikea-asteisena tai henkeä uhkaavana tosilitsumabin ja kortikosteroidien annon jälkeen.

Jos sytokiinioireyhtymän aikana epäillään samanaikaista neurologista toksisuutta, anna

- kortikosteroideja taulukoissa 1 ja 2 mainittujen sytokiinioireyhtymän ja neurologisen toksisuuden vaikeusasteiden perusteella aggressiivisemmän toimenpiteen mukaisesti
- tosilitsumabia taulukossa 1 mainitun sytokiinioireyhtymän vaikeusasteen mukaisesti
- kohtauksia estävää lääkitystä taulukossa 2 mainitun neurologisen toksisuuden mukaisesti.

Taulukko 1. Sytokiinioireyhtymän vaikeusaste ja hoito-ohjeet

| Sytokiinioireyhtymän vaikeusaste ^a | Tosilitsumabi ^b | Kortikosteroidit ^f |
|--|--|-------------------------------|
| 1. aste Ruumiinlämpö ≥ 38 °C ^c | 8 mg/kg tosilitsumabia laskimoon (i.v.) 1 tunnin aikana (enintään 800 mg) voidaan harkita. | Ei oleellinen |

| | | |
|---|---|--|
| <p>2. aste Oireet edellyttävät kohtalaisia toimenpiteitä ja vastaavat niihin.</p> <p>Ruumiinlämpö $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja</p> <p>hypotensio, joka ei vaadi vasopressoreita, ja/tai</p> <p>hypoksia, joka vaatii happihoitoa happiviiksillä^c tai blow-by-menetelmällä</p> <p>tai</p> <p>2. asteen elintoksisuus.</p> | <p>Anna 8 mg/kg tosilitsumabia laskimoon 1 tunnin aikana (enintään 800 mg).</p> <p>Toista tosilitsumabin anto tarvittaessa 8 tunnin välein, jos potilas ei vastaa enintään 1 litran laskimonsisäiseen nestehoitoon tai lisähapen lisäämiseen.</p> | <p>Harkitse 1 mg/kg metyyliiprednisolonia laskimoon (i.v.) kahdesti päivässä tai deksametasonia (esim. 10 mg laskimoon 6 tunnin välein).</p> |
| <p>3. aste Oireet edellyttävät aggressiivisia toimenpiteitä ja vastaavat niihin.</p> <p>Ruumiinlämpö $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja</p> <p>hypotensio, joka edellyttää yhtä vasopressoria ja mahdollisesti vasopressiinia, ja/tai</p> <p>hypoksia, joka edellyttää happihoitoa suurivirtauksisilla happiviiksillä^c, happimaskilla, varaajapussillisella maskilla tai venturimaskilla</p> <p>tai</p> <p>3. asteen elintoksisuus tai 4. asteen hypertransaminasemia.</p> | <p>2. asteen mukaisesti</p> | <p>Anna 1 mg/kg metyyliiprednisolonia laskimoon kahdesti päivässä tai deksametasonia (esim. 10 mg laskimoon 6 tunnin välein).</p> |
| <p>4. aste Henkeä uhkaavia oireita.</p> | <p>2. asteen mukaisesti</p> | <p>Anna 20 mg deksametasonia laskimoon 6 tunnin välein.</p> |
| <p>Ellei paranemista havaita 24 tunnin kuluessa tai jos eteneminen on nopeaa, toista tosilitsumabihoito ja suurena deksametasoniannosta (20 mg laskimoon 6–12 tunnin välein).</p> <p>Harkitse kahden tosilitsumabiannoksen jälkeen vaihtoehtoisia antisytokiinilääkeaineita.^d</p> <p>Älä ylitä kolmea tosilitsumabiannosta 24 tunnissa tai yhteensä neljää annosta.</p> | | |
| <p>Ellei paranemista havaita 24 tunnin kuluessa tai jos eteneminen on nopeaa, toista tosilitsumabihoito ja suurena deksametasoniannosta (20 mg laskimoon 6–12 tunnin välein).</p> <p>Ellei paranemista havaita 24 tunnin kuluessa tai jos nopea eteneminen jatkuu, vaihda hoidoksi 2 mg/kg metyyliiprednisolonia laskimoon 12 tunnin välein.</p> <p>Harkitse kahden tosilitsumabiannoksen jälkeen vaihtoehtoisia antisytokiinilääkeaineita.^d</p> <p>Älä ylitä kolmea tosilitsumabiannosta 24 tunnissa tai yhteensä neljää annosta.</p> | | |

| | |
|---|---|
| <p>Respiraattorituen tarve, jatkuva venovenoosinen hemodialyysi (CVVHD).</p> <p>Ruumiinlämpö $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja hypotensio, joka edellyttää useita vasopressoreita (vasopressiini pois lukien), ja/tai hypoksia, joka edellyttää ylipainehengityshoitoa (esim. CPAP, BiPAP, intubaatio ja hengityskonehoito)</p> <p>tai</p> <p>4. asteen elintoksisuus (hypertransaminasemia pois lukien).</p> | <p>Harkitse kahden tosilitsumabiannoksen jälkeen vaihtoehtoisia antisytokiinilääkeaineita^d. Älä ylitä kolmea tosilitsumabiannosta 24 tunnissa tai yhteensä neljää annosta.</p> <p>Ellei paranemista havaita 24 tunnin kuluessa, harkitse metyyliiprednisolonia (1–2 g laskimoon, toista tarvittaessa 24 tunnin välein; lopeta hoito vähentämällä lääkitystä asteittain kliinisen tarpeen mukaan) tai muita immunosuppressantteja (esim. muita T-soluhoidoita).</p> |
|---|---|

^a Perustuu ASTCT 2019 -luokitusjärjestelmään (Lee et.al, 2019), jota on muokattu lisäämällä elintoksisuus.

^b Ks. tarkemmat tiedot tosilitsumabin valmistetiedoista. Harkitse vaihtoehtoisia menetelmiä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

^c Liittyy sytokiinioireyhtymään. Hypotension tai hypoksian yhteydessä ei aina esiinny kuumetta, sillä toimenpiteet, kuten kuumetta alentavat lääkkeet tai antisytokiinihoito (esim. tosilitsumabi tai steroidit), voivat peittää sen. Kuumeettomuus ei vaikuta sytokiinioireyhtymän hoitopäätökseen. Siinä tapauksessa sytokiinioireyhtymän hoitoa ohjaavat hypotensio ja/tai hypoksia sekä vaikeampiasteiset oireet, jotka eivät liity mihinkään muuhun syyhyn.

^d Hoitoon vastaamattomaan sytokiinioireyhtymään voidaan harkita hoitoyksikön käytännön mukaan sytokiineihin kohdentuvia monoklonaalisia vasta-aineita (esimerkiksi IL-1:n antagonisteja, kuten anakinraa).

^e Pienivirtauksiset happiviikset $\leq 6\text{ l/min}$; suurivirtauksiset happiviikset $> 6\text{ l/min}$.

^f Jatka kortikosteroidien käyttöä, kunnes tapahtuma on vaikeusasteeltaan 1. aste tai lievempi; lopeta steroidihoito annosta vähitellen pienentämällä, jos kortikosteroidin kokonaisaltistus ylittää 3 päivää.

Neurologinen toksisuus

Neurologista toksisuutta ilmenee yleisesti CARVYKTI-hoidon jälkeen, ja se voi johtaa potilaan kuolemaan tai olla henkeä uhkaavaa (ks. kohta 4.8). Neurologista toksisuutta olivat mm. ICANS-oireyhtymä sekä liikkumiseen vaikuttava ja neurokognitiivinen toksisuus, joihin liittyi parkinsonismin oireita ja löydöksiä, Guillain-Barrén oireyhtymä, perifeeriset neuropatiat ja aivohermohalvaukset. Potilaille pitää kertoa tällaisten neurologisten toksisuuksien oireista ja löydöksistä sekä joidenkin tällaisten toksisuuksien luonteeseen liittyvästä viivästyneestä ilmaantumisesta. Potilaita pitää neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon jatkotutkimuksia ja -hoitoa varten, jos mitään tällaisen neurologisen toksisuuden oireita ja löydöksiä ilmaantuu milloin tahansa.

ICANS-oireyhtymä (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)

CARVYKTI-hoitoa saaville potilaille voi CARVYKTI-hoidon jälkeen ilmaantua kuolemaan johtava tai henkeä uhkaava ICANS-oireyhtymä, joka voi ilmetä ennen sytokiinioireyhtymän ilmaantumista, samaan aikaan sytokiinioireyhtymän kanssa, sytokiinioireyhtymän häviämisen jälkeen tai ilman sytokiinioireyhtymää. Oireita olivat mm. afasia, puheen hitaus, dysgrafia, enkefalopatia, alentunut tajunnantaso ja sekavuustila.

Potilaille, joilla on suuri kasvaintaakka, pitää harkita lähtötilanteen tautikuorman vähentämistä siltahoidolla ennen CARVYKTI-infuusiota, jotta voidaan vähentää neurologisen toksisuuden kehittymisen riskiä (ks. kohta 4.8). Potilaiden pitää olla seurannassa neljä viikkoa infuusion jälkeen ICANS-oireyhtymän oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Potilas pitää heti ICANS-oireyhtymän ensimmäisten merkkien ilmetessä tutkia sairaalahoidon ja tukihoidon tarpeen suhteen jäljempänä olevan taulukon 2 mukaisesti. Sytokiinioireyhtymän tai ICANS-oireyhtymän varhainen havaitseminen

ja aggressiivinen hoito voivat olla tärkeitä neurologisen toksisuuden ilmaantumisen tai sen pahenemisen estämiseksi. Jatka potilaiden neurologisen toksisuuden oireiden ja löydösten seurantaan sytokiinioireyhtymästä ja/tai ICANS-oireyhtymästä toipumisen jälkeen.

CARVYKTI-hoitoon liittyvän neurologisen toksisuuden hoito

Neurologisen toksisuuden, mukaan lukien ICANS-oireyhtymän, ensimmäisten oireiden ilmetessä pitää harkita neurologisia tutkimuksia. Sulje pois neurologisten oireiden muut syyt. Anna vaikea-asteiseen tai henkeä uhkaavaan neurologiseen toksisuuteen tehohoitoa ja tukihoitoa.

Jos neurologisen toksisuustapahtuman aikana epäillä samanaikaista sytokiinioireyhtymää, anna

- kortikosteroideja taulukoissa 1 ja 2 mainittujen sytokiinioireyhtymän ja neurologisen toksisuuden vaikeusasteiden perusteella aggressiivisemmän toimenpiteen mukaisesti
- tosilitsumabia taulukossa 1 mainitun sytokiinioireyhtymän vaikeusasteen mukaisesti
- kohtauksia estävää lääkitystä taulukossa 2 mainitun neurologisen toksisuuden mukaisesti.

Taulukko 2. ICANS-oireyhtymän hoito-ohjeet

| ICANS-oireyhtymän vaikeusaste ^a | Kortikosteroidit |
|---|--|
| <p>1. aste</p> <p>ICE-pisteet 7–9^b</p> <p>tai alentunut tajunnantaso: herää spontaanisti.</p> | <p>Harkitse 10 mg:aa deksametasonia^c laskimoon 6–12 tunnin välein 2–3 päivän ajan.</p> <p>Harkitse kohtausten estoon ei-sedatiivista kohtauslääkitystä (esim. levetirasetaamia).</p> |
| <p>2. aste</p> <p>ICE-pisteet 3–6^b</p> <p>tai alentunut tajunnantaso: herää puhuteltaessa</p> | <p>Anna 10 mg deksametasonia^c laskimoon 6 tunnin välein 2–3 päivän ajan tai pidempään, jos oireet pitkittyvät.</p> <p>Harkitse steroidihoidon lopettamista annosta vähitellen pienentämällä, jos kortikosteroidien kokonaisaltistus on yli 3 päivää.</p> <p>Harkitse kohtausten estoon ei-sedatiivista kohtauslääkitystä (esim. levetirasetaamia).</p> |
| <p>3. aste</p> <p>ICE-pisteet 0–2^b (Jos ICE-pisteet ovat 0, mutta potilas on herätettävissä [esim. hereillä, mutta globaali afasia] ja on arvioitavissa)</p> <p>tai alentunut tajunnantaso: herää vain kosketuksesta</p> <p>tai kohtauksia joko</p> <ul style="list-style-type: none"> • mikä tahansa kliininen kohtaus (fokaalinen tai yleistynyt), joka häviää nopeasti tai • EEG:ssä näkyvä ei-kouristuksellinen kohtaus, joka häviää interventiolla <p>tai kohonnut kallonsisäinen paine: neurokuvantamisessa näkyvä fokaalinen/paikallinen turvotus^d.</p> | <p>Anna 10–20 mg deksametasonia^c laskimoon 6 tunnin välein.</p> <p>Ellei paranemista havaita 48 tunnin kuluttua tai jos neurologinen toksisuus pahenee, suurena deksametasoniannos^c vähintään 20 mg:aan laskimoon 6 tunnin välein; lopeta hoito pienentämällä annosta asteittain 7 päivän kuluessa</p> <p>TAI siirry suuren metyyliiprednisoloniannoksen käyttöön (1 g/vrk, toista tarvittaessa 24 tunnin välein; lopeta hoito kliinisen tarpeen mukaan annosta vähitellen pienentämällä).</p> <p>Harkitse kohtausten estoon ei-sedatiivista kohtauslääkitystä (esim. levetirasetaamia).</p> |

| | |
|--|---|
| <p>4. aste</p> <p>ICE-pisteet 0^b (potilas ei ole heräteltävissä eikä ICE-arviointia voida tehdä)</p> <p>tai alentunut tajunnantaso joko</p> <ul style="list-style-type: none"> • potilas ei ole heräteltävissä tai herättämiseen vaaditaan voimakasta tai toistuvaa kosketusta tai • horrostila tai kooma <p>tai kohtauksia joko</p> <ul style="list-style-type: none"> • henkeä uhkaava pitkittyvä kohtaus (> 5 min) tai • toistuvia kliinisiä tai sähköisiä kohtauksia ilman paluuta lähtötasolle kohtauksen välissä <p>tai motorisia löydöksiä^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • syvä fokaalinen motorinen heikkous, kuten hemipareesi tai parapareesi <p>tai kohonnut kallonsisäinen paine / aivoturvotus, johon liittyy esim. seuraavia oireita/löydöksiä:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neurokuvantamisessa näkyvä diffuusi aivoturvotus tai • deserebraatio- tai dekortikaatiorigiditeetti tai • kuudennen aivohermon halvaus tai • papilledema tai • Cushingin triadi. | <p>Anna 10–20 mg deksametasonia^c laskimoon 6 tunnin välein.</p> <p>Ellei paranemista havaita 24 tunnin kuluttua tai jos neurologinen toksisuus pahenee, siirry suuren metyyliiprednisoloniannoksen käyttöön (1–2 g/vrk, toista tarvittaessa 24 tunnin välein; lopeta hoito kliinisen tarpeen mukaan annosta vähitellen pienentämällä).</p> <p>Harkitse kohtausten estoon ei-sedatiivista kohtauslääkitystä (esim. levetirasetaamia).</p> <p>Jos epäillään kohonnutta kallonsisäistä painetta / aivoturvotusta, harkitse hyperventilaatiohoitoa ja hyperosmolaarista hoitoa. Anna suuria metyyliiprednisoloniannoksia (1–2 g/vrk, toista tarvittaessa 24 tunnin välein; lopeta hoito kliinisen tarpeen mukaan annosta vähitellen pienentämällä), ja harkitse neurologin ja/tai neurokirurgin konsultointia.</p> |
|--|---|

EEG = aivosähkökäyrä; ICE = immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä enkefalopatia (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy)

Huom.: ICANS-oireyhtymän vaikeusaste ja hoito määräytyvät vaikea-asteisimman tapahtuman perusteella (ICE-pisteet, tajunnantaso, kohtaus, motoriset löydökset, kohonnut kallonsisäinen paine / aivoturvotus), johon ei liity mitään muuta syytä.

^a Neurologisen toksisuuden vaikeusastetta koskevat ASTCT 2019 -kriteerit (Lee et.al, 2019).

^b Jos potilas on herätettävissä ja ICE-arviointi on mahdollista tehdä, arvioi jäljempänä olevan taulukon 3 mukaisesti.

^c Kaikki deksametasonin antoa koskevat viittaukset tarkoittavat deksametasonia tai vastaavaa.

^d Kallonsisäistä verenvuotoa, johon liittyy tai ei liity turvotusta, ei katsota neurologisen toksisuuden piirteeksi ja jätetään pois ICANS-oireyhtymän vaikeusasteesta. Sen vaikeusaste voidaan arvioida CTCAE v5.0 -kriteerien mukaisesti.

^e Immuunijärjestelmän efektorisoluhoitoihin liittyvän vapinan ja myoklonuksen vaikeusaste voidaan arvioida CTCAE v5.0 -kriteerien mukaisesti, mutta ne eivät vaikuta ICANS-oireyhtymän vaikeusasteen luokitteluun.

Taulukko 3. ICE (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy) -arviointi

| ICE (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy) -työkalu ^a | |
|---|---------|
| | Pisteet |
| Orientoituminen: orientoituu vuoteen, kuukauteen, kaupunkiin, sairaalaan | 4 |
| Nimeäminen: nimeää/osoittaa 3 esinettä (esim. osoita kelloa, kynää, nappia) | 3 |
| Käskyjen noudattaminen: (esim. ”Näytä minulle 2 sormeaa” tai ”Sulje silmäsi ja työnnä kieleesi ulos suusta”) | 1 |

Taulukko 3. ICE (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy) -arviointi

| ICE (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy) -työkalu ^a | |
|--|---------|
| | Pisteet |
| Kirjoittaminen: kykenee kirjoittamaan tavanomaisen virkkeen | 1 |
| Tarkkaavuus: laskee sadasta taaksepäin kymmenen numeron välein | 1 |

^a ICE-pisteytystyökalu:

- 10 pistettä: ei heikentymistä
- 7–9 pistettä: 1. asteen ICANS
- 3–6 pistettä: 2. asteen ICANS
- 0–2 pistettä: 3. asteen ICANS
- 0 pistettä: potilas ei ole herätettävissä eikä ICE-arviointia voida tehdä: 4. asteen ICANS

Liikkumiseen vaikuttava ja neurokognitiivinen toksisuus, johon liittyy parkinsonismin oireita ja löydöksiä

CARVYKTI-tutkimuksissa on raportoitu liikkumiseen vaikuttavaa neurologista toksisuutta ja neurokognitiivista toksisuutta, joihin liittyy parkinsonismin oireita ja löydöksiä. Ne olivat oireryvä, joka ilmaantui vaihtelevasti ulottuen useammalle kuin yhdelle oirealueelle, joita olivat mm. liikkuminen (esim. mikrografia, vapina, bradykinesia, jäykkyys, kumara asento, laahaava kävely), kognitio (esim. muistamattomuus, tarkkaavuuden häiriöt, sekavuus) ja persoonallisuuden muutos (esim. vähentyneet kasvojen ilmeet, tunteiden latistuminen, kasvojen ilmeettömyys, apatia), joka alkoi usein hiipien (esim. mikrografia, tunteiden latistuminen) ja joka eteni joillakin potilailla työkyvyttömyydeksi tai kyvyttömyydeksi huolehtia itsestään. Kaikilla näillä potilailla oli kahden tai useamman tekijän yhdistelmä, kuten suuri kasvaintaakka lähtötilanteessa (luuytimen plasmasolut $\geq 80\%$ tai seerumin M-piikki ≥ 5 g/dl tai seerumin vapaa kevytketju ≥ 5000 mg/l), aiempi vähintään 2. asteen sytokiinioireyhtymä, aiempi ICANS-oireyhtymä ja suuri CAR-T-solujen ekspansio ja pysyvyys. Levodopa-/karbidopahoito ($n = 2$) ei vähentänyt näiden potilaiden oireita.

Potilaita pitää seurata parkinsonismin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Ne voivat ilmetä viivästyneesti, ja ne hoidetaan tukihoidotoimenpitein.

Guillain-Barrén oireyhtymä

CARVYKTI-hoidon jälkeen on raportoitu Guillain-Barrén oireyhtymää. Raportoituja oireita ovat olleet mm. Guillain-Barrén oireyhtymän Miller-Fisher-varianttiin sopivat oireet, motorinen heikkous, puhehäiriöt ja polyradikuloneuriitti (ks. kohta 4.8).

Potilaita pitää seurata Guillain-Barrén oireyhtymän havaitsemiseksi. Potilailta, joilla on perifeeristä neuropatiaa, on tutkittava Guillain-Barrén oireyhtymä. Hoitoa laskimoon annettavalla immunoglobuliinilla (IVIG) ja hoidon laajentamista plasmafereesiin pitää harkita toksisuuden vaikeusasteesta riippuen.

Perifeerinen neuropatia

CARVYKTI-tutkimuksissa on raportoitu perifeerisen neuropatian, mukaan lukien sensorisen, motorisen tai sensomotorisen neuropatian, ilmaantumista.

Potilaita pitää seurata perifeerisen neuropatian oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Hoitona pitää harkita lyhyttä systeemistä kortikosteroidikuuria oireiden ja löydösten vaikeusasteesta ja etenemisestä riippuen.

Aivohermohalvaukset

CARVYKTI-tutkimuksissa on raportoitu 7., 3., 5. ja 6. aivohermon halvauksia, joista osa on ollut molemminpuolisia, sekä aivohermohalvauksen pahenemista ensin tapahtuneen lievenemisen jälkeen ja aivohermohalvauspotilailla ilmennyttä perifeeristä neuropatiaa.

Potilaita on seurattava aivohermohalvauksen oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Hoitona pitää harkita lyhyttä systeemistä kortikosteroidikuuria oireiden ja löydösten vaikeusasteesta ja etenemisestä riippuen.

Pitkittynyt ja uusiutunut sytopenia

Potilaille voi ilmetä sytopeniaa useiden viikkojen ajan lymfodepletiivisen solunsalpaajahoidon ja CARVYKTI-infuusion jälkeen; sytopenia on hoidettava paikallisten suositusten mukaisesti. MMY2001-tutkimuksessa lähes kaikille potilaille ilmaantui haittavaikutuksena 3. tai 4. asteen sytopeniaa. Useimmilla potilailla aika (mediaani) infuusiosta 3. tai 4. asteen sytopenian ilmaantumiseen oli alle kaksi viikkoa, ja useimpien potilaiden tila lieveni ≤ 2 . asteeseen päivään 30 mennessä (ks. kohta 4.8).

Verenkuvaa pitää seurata ennen CARVYKTI-infuusiota ja sen jälkeen. Trombosytopenian ilmetessä on harkittava tukihoidona verensiirtoa. Pitkittyneeseen neutropeniaan liittyy suurentunut infektioiden riski. Myelooiset kasvutekijät, etenkin granulositytti-makrofagikasvutekijä (GM-CSF), saattavat pahentaa sytokiinioireyhtymän oireita, eikä niiden käyttö ole suositeltavaa kolmen ensimmäisen viikon aikana CARVYKTI-infuusion jälkeen tai ennen kuin sytokiinioireyhtymä on hävinnyt.

Vakavat infektiot ja kuumeinen neutropenia

Potilailla on ilmennyt CARVYKTI-infuusion jälkeen vakavia infektiota, mukaan lukien henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtaneita infektiota (ks. kohta 4.8).

Potilaita pitää seurata infektioiden oireiden ja löydösten varalta ennen CARVYKTI-hoitoa ja sen aikana, ja infektiot pitää hoitaa asianmukaisesti. Mikrobilääkkeitä on annettava estolääkityksenä paikallisten suositusten mukaisesti. Infektioiden tiedetään komplisoivan samanaikaisen sytokiinioireyhtymän kulkua ja hoitoa. CARVYKTI-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä aktiivinen infektio, ennen kuin infektio on saatu hallintaan.

Jos potilaalla on kuumeinen neutropenia, infektio on arvioitava ja hoidettava asianmukaisesti laajakirjoisilla antibiooteilla, nestehoidolla ja muilla tukitoimilla, jotka lääkäri katsoo aiheellisiksi.

CARVYKTI-hoitoa saaneilla potilailla voi olla tavanomaista suurempi vaikea-asteisen tai kuolemaan johtavan covid-19-infektion riski. Potilaille pitää kertoa, että sen ehkäisytoimenpiteet ovat tärkeitä.

Virusten uudelleenaktivoituminen

B-solutoimintaa estäviä lääkevalmisteita saaneilla potilailla voi esiintyä hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleenaktivoitumista, mikä voi joissakin tapauksissa johtaa fulminanttiin hepatiittiin, maksan vajaatoimintaan ja kuolemaan.

CARVYKTI-valmisteen valmistamisesta potilaille, jotka ovat HIV-positiivisia tai joilla on aktiivinen hepatiitti B (HBV) -virus tai aktiivinen hepatiitti C (HCV) -virus, ei ole toistaiseksi kokemusta. HBV-, HCV- ja HIV-infektion ja muiden tartunnanaiheuttajien seulontatutkimus on tehtävä ennen solujen keräämistä valmisteen valmistusta varten (ks. kohta 4.2).

Hypogammaglobulinemia

CARVYKTI-hoitoa saaneille potilaille voi ilmaantua hypogammaglobulinemiaa.

Immunoglobuliinien pitoisuuksia pitää seurata CARVYKTI-hoidon jälkeen; IVIG-hoitoa pitää antaa, jos IgG < 400 mg/dl. Hoida tavanomaisten hoito-ohjeistojen mukaisesti, mukaan lukien antibiootti- tai viruslääkeprofylaksi ja potilaan seuranta infektioiden varalta.

Sekundaariset maligniteetit

CARVYKTI-hoitoa saaneille potilaille voi ilmaantua sekundaarisia maligniteetteja. Potilaita pitää seurata loppuelämän ajan sekundaaristen maligniteettien varalta. Sekundaarisen maligniteetin ilmaantuessa on otettava yhteyttä lääkeyhtiöön potilaalta otettavia näytteitä koskevien ohjeiden saamiseksi.

Vaikutukset virologisiin testeihin

CARVYKTI-valmisteen valmistuksessa käytetyn lentivirusvektorin ja HI-viruksen geneettinen materiaali sisältää lyhyitä identtisiä jaksoja, joten jotkin HIV-nukleinihappotestit voivat antaa virheellisen positiivisen tuloksen.

Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

CARVYKTI-hoitoa saaneiden potilaiden ei pidä luovuttaa verta, elimiä, kudoksia tai soluja. Tämä tieto mainitaan potilaalle annettavassa potilaskortissa.

Yliherkkyys

CARVYKTI-infuusion yhteydessä voi ilmetä allergisia reaktioita. CARVYKTI-valmisteen sisältämä dimetyylisulfoksidi (DMSO) tai kanamysiinijäämät voivat aiheuttaa vakavia yliherkkyysreaktioita, anafylaksia mukaan lukien. Potilaita pitää seurata tarkoin 2 tunnin ajan infuusion jälkeen vaikeasteisen reaktion oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Hoida potilasta viipymättä asianmukaisesti yliherkkyysreaktion vaikeusasteen mukaan.

Pitkäaikaisseuranta

Potilaiden oletetaan liittyvän rekisteriin heidän vointinsa seuraamiseksi, jotta CARVYKTI-valmisteen pitkäaikaisesta turvallisuudesta ja tehosta saadaan lisää tietoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

CARVYKTI-valmisteella ei ole tehty farmakokineettisiä eikä farmakodynaamisia yhteisvaikutustutkimuksia.

T-solujen toimintaa tunnetusti estävien lääkeaineiden samanaikaista antoa ei ole varsinaisesti tutkittu. T-solujen toimintaa tunnetusti stimuloivien lääkeaineiden samanaikaista antoa ei ole tutkittu eikä vaikutuksia tunneta.

Jotkut potilaat tarvitsivat kliinisissä CARVYKTI-tutkimuksissa tosilitsumabia, kortikosteroideja ja anakinraa sytokiinioreyhtymän hoitoon. CARVYKTI-valmisteen ekspansio jatkuu ja se pysyy elimistössä edelleen tosilitsumabin annon jälkeen. Tosilitsumabia saaneilla potilailla (n = 68) CARVYKTI-valmisteen C_{max} oli 81 % ja AUC_{0-28d} oli 72 % suurempi verrattuna potilaisiin (n = 29), jotka eivät saaneet tosilitsumabia. Kortikosteroideja saaneilla potilailla (n = 28) C_{max} oli 75 % ja AUC_{0-28d} oli 112 % suurempi verrattuna potilaisiin (n = 69), jotka eivät saaneet kortikosteroideja. Anakinraa saaneilla potilailla (n = 20) C_{max} oli 41 % ja AUC_{0-28d} oli 72 % suurempi verrattuna potilaisiin (n = 77), jotka eivät saaneet anakinraa.

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet

Elävillä virusrokotteilla aikaansaadun immunisaation turvallisuutta CARVYKTI-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu. Rokottaminen elävillä virusrokotteilla ei varotoimena ole suositeltavaa vähintään 6 viikkoon ennen lymfodepletiivisen solunsalpaajahoidon aloitusta, CARVYKTI-hoidon aikana eikä ennen kuin immuunijärjestelmän toiminta on palautunut CARVYKTI-hoidon jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille

Naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää varmistaa raskausstatus ennen CARVYKTI-hoidon aloittamista.

Altistusta koskevia tietoja ei ole riittävästi suositusten antamiseksi siitä, miten kauan ehkäisyä on käytettävä CARVYKTI-hoidon jälkeen.

Kliinisissä tutkimuksissa naispotilaita, jotka voivat tulla raskaaksi, kehoitettiin käyttämään erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää. Miespotilaita, joiden kumppani voi tulla raskaaksi tai joiden kumppani oli raskaana, ohjeistettiin käyttämään ehkäisynä estemenetelmää, kunnes CARVYKTI-hoidon saamisesta oli kulunut vuosi.

Katso lymfodepletiivisen solunsalpaajahoidon valmistetiedoista, tarvitsevatko lymfodepletiivistä solunsalpaajahoidoa saavat potilaat ehkäisyä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja CARVYKTI-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. CARVYKTI-valmisteen lisääntymis- ja kehitystoksisuuden tutkimiseksi ei ole tehty eläinkokeita. Ei tiedetä, voiko CARVYKTI-valmiste siirtyä sikiöön ja aiheuttaa sikiötoksisuutta.

CARVYKTI-valmisteen käyttöä ei siksi suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä. Raskaana oleville naisille on kerrottava, että sikiölle voi aiheutua riskejä. CARVYKTI-hoidon jälkeisestä raskaudesta on keskusteltava hoitavan lääkärin kanssa.

Raskaana olevilla naisilla, jotka ovat saaneet CARVYKTI-hoitoa, voi olla hypogammaglobulinemiaa. CARVYKTI-hoitoa saaneille naisille syntyneiden vastasyntyneiden immunoglobuliinipitoisuudet on aiheellista arvioida.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö CARVYKTI-valmiste ihmisen rintamaitoon. Imettäville naisille pitää kertoa imeväiseen mahdollisesti kohdistuvasta riskistä.

Harkittaessa imettämistä CARVYKTI-valmisteen annon jälkeen päätöksestä on keskusteltava hoitavan lääkärin kanssa.

Hedelmällisyys

CARVYKTI-valmisteen vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tietoja. CARVYKTI-valmisteen vaikutusta miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eläinkokeiden avulla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

CARVYKTI-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. CARVYKTI-valmiste saattaa aiheuttaa neurologisia tapahtumia, joten sitä saavilla potilailla on tajunnantason tai koordinaatiokyvyn muutosten tai heikkenemisen riski CARVYKTI-infuusion jälkeisten 8 viikon aikana (ks. kohta 4.4). Potilaita on kehoitettava välttämään moottoriajoneuvon kuljettamista ja vaaraa aiheuttavia toimintoja, kuten raskaan tai mahdollisesti vaaraa aiheuttavan kaluston käyttöä, tämän hoidon alkuvaiheen aikana ja neurologisten oireiden ilmaantuessa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

CARVYKTI-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 187:llä multippelia myeloomaa sairastavalla aikuispotilaalla, jotka saivat CARVYKTI-valmistetta kahdessa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa: MMY2001-tutkimuksessa (n = 106), johon otettiin potilaita pääasiallisesta vaiheen 1b/2 kohortista (Yhdysvallat; n = 97) sekä lisäkohortista (Japani; n = 9), ja MMY2003-tutkimuksessa (n = 81).

CARVYKTI-valmisteen yleisimpiä haittavaikutuksia ($\geq 20\%$) olivat neutropenia (94 %), sytokiinioireyhtymä (89 %), kuume (89 %), trombosytopenia (74 %), anemia (73 %), leukopenia (55 %), lymfopenia (46 %), luuston ja lihasten kipu (44 %), hypotensio (42 %), uupumus (41 %), transaminaasipitoisuuden kohoaminen (37 %), ylähengitysteiden infektio (35 %), ripuli (30 %), hypokalsemia (27 %), pahoinvointi (27 %), päänsärky (26 %), yskä (26 %), hypofosfatemia (25 %), enkefalopatia (23 %), turvotus (23 %), takykardia (22 %), vilunväristykset (22 %), heikentynyt ruokahalu (21 %) ja hypokalemia (20 %).

Vakavia haittavaikutuksia ilmaantui 45 %:lle potilaista; vakavia $\geq 2\%$:lla potilaista raportoituja haittavaikutuksia olivat sytokiinioireyhtymä (17 %), sepsis (6 %), ICANS-oireyhtymä (5 %), enkefalopatia (5 %), neutropenia (5 %), keuhkokuume (4 %), kuumeinen neutropenia (4 %), bakteeri-infektio (3 %), ylähengitystieinfektio (3 %), hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (3 %), trombosytopenia (3 %), aivohermohalvaus (3 %), munuaisten vajaatoiminta (3 %), leukopenia (2 %),

motorinen toimintahäiriö (2 %), perifeerinen neuropatia (2 %), neurotoksisuus (2 %), sydämen rytmihäiriöt (2 %), hengenahdistus (2 %), hypoksia (2 %).

Yleisimpiä ($\geq 5\%$) ≥ 3 . asteen ei-hematologisia häirtävaikutuksia olivat transaminaasipitoisuuden kohoaminen (16 %), suurentunut gammaglutamyylitransferaasipitoisuus (8 %), hypotensio (7 %), hypofosfatemia (7 %), keuhkokuume (7 %), sepsis (7 %), kuume (6 %), uupumus (6 %), enkefalopatia (5 %), motorinen toimintahäiriö (5 %), hypokalsemia (5 %) ja hypoksia (5 %).

Yleisimpiä ($\geq 20\%$) ≥ 3 . asteen hematologisia poikkeavuuksia olivat neutropenia (93 %), anemia (57 %), leukopenia (54 %), trombositopenia (51 %) ja lymfopenia (44 %).

Häirtävaikutustaulukko

Taulukossa 4 esitetään yhteenveto CARVYKTI-hoitoa saaneilla potilailla esiintyneistä häirtävaikutuksista.

Häirtävaikutukset esitetään kussakin elinjärjestelmässä yleisyyden mukaan. Kussakin yleisyysryhmässä häirtävaikutukset esitetään oleellisilta osin vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 4. Häirtävaikutukset CARVYKTI-valmistetta multippelin myelooman hoitoon saaneilla potilailla (n = 187)

| Elinjärjestelmä | Esiintyvyys | Häirtävaikutus | Ilmaantuvuus (%) | |
|-------------------------------|--------------------------|---|----------------------|-----------------|
| | | | Kaikki vaikeusasteet | ≥ 3 . aste |
| Infektiot | Hyvin yleinen | Bakteeri-infektio* [#] | 11 | 4 |
| | | Ylähengitysteiden infektio* | 35 | 3 |
| | Yleinen | Sepsis ^{1#} | 9 | 7 |
| | | Keuhkokuume* [#] | 9 | 8 |
| | | Virusinfektio* | 5 | 2 |
| | | Sieni-infektio* | 3 | 1 |
| | Sytomegalovirusinfektio* | 2 | 2 | |
| Veri ja imukudos | Hyvin yleinen | Neutropenia* | 94 | 93 |
| | | Trombositopenia | 74 | 51 |
| | | Anemia | 73 | 57 |
| | | Leukopenia | 55 | 54 |
| | | Lymfopenia* | 46 | 44 |
| | | Kuumeinen neutropenia | 13 | 12 |
| | | Hyytymishäiriö ² | 15 | 2 |
| | | Hypofibrinogenemia* | 12 | 3 |
| Immuunijärjestelmä | Hyvin yleinen | Hypogammaglobulinemia* | 12 | 1 |
| | | Sytokiinioireyhtymä [#] | 89 | 4 |
| | Yleinen | Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi [#] | 3 | 2 |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hyvin yleinen | Hypokalsemia | 27 | 5 |
| | | Hypofosfatemia | 25 | 7 |
| | | Heikentynyt ruokahalu | 21 | 2 |
| | | Hypokalemia | 20 | 3 |
| | | Hypoalbuminemia | 18 | 1 |
| | | Hyponatremia | 19 | 4 |
| Psykkiset häiriöt | Yleinen | Hypomagnesemia | 16 | 0 |
| | | Delirium ³ | 5 | 1 |
| | | Persoonallisuuden muutokset ⁴ | 4 | 1 |
| | | Unettomuus | 9 | 0 |

| | | | | | |
|--|---------------|---|---|----|---|
| Hermosto | Hyvin yleinen | Enkefalopatia ⁵ | 24 | 5 | |
| | | ICANS-oireyhtymä [#] | 16 | 3 | |
| | | Motorinen toimintahäiriö ⁶ | 17 | 5 | |
| | | Perifeerinen neuropatia ⁷ | 13 | 3 | |
| | | Huimaus [*] | 17 | 1 | |
| | | Päänsärky | 26 | 0 | |
| | Yleinen | Afasia ⁸ | 7 | 1 | |
| | | | Guillain-Barrén oireyhtymä | 1 | 1 |
| | | | Aivohermohalvaus ⁹ | 5 | 1 |
| | | | Pareesi ¹⁰ | 2 | 1 |
| | | | Ataksia ¹¹ | 6 | 1 |
| | | | Vapina [*] | 6 | 1 |
| Neurotoksisuus [#] | | | 2 | 2 | |
| Sydän | Hyvin yleinen | Takykardia [*] | 22 | 1 | |
| | Yleinen | Sydämen rytmihäiriöt ¹² | 6 | 2 | |
| Verisuonisto | Hyvin yleinen | Hypotensio [*] | 42 | 7 | |
| | | Hypertensio | 15 | 4 | |
| | Yleinen | Verenvuoto ^{13#} | 8 | 2 | |
| | | Tromboosi [*] | 6 | 1 | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Hyvin yleinen | Hypoksia [*] | 13 | 5 | |
| | | Hengenahdistus ^{14#} | 19 | 4 | |
| | | Yskä [*] | 26 | 0 | |
| Ruoansulatuselimistö | Hyvin yleinen | Ripuli | 30 | 2 | |
| | | Pahoinvointi | 27 | 1 | |
| | | Oksentelu | 18 | 0 | |
| | | Ummetus | 18 | 0 | |
| | | Vatsakipu [*] | 10 | 0 | |
| Maksa ja sappi | Yleinen | Hyperbilirubinemia | 5 | 2 | |
| Iho ja ihonalainen kudος | Yleinen | Ihottuma [*] | 9 | 0 | |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Hyvin yleinen | Luuston ja lihasten kipu [*] | 44 | 4 | |
| Munuaiset ja virtsatiet | Yleinen | Munuaisten vajaatoiminta ¹⁵ | 7 | 4 | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Hyvin yleinen | Kuume | 89 | 6 | |
| | | Uupumus [*] | 41 | 6 | |
| | | Vilunväreet | 22 | 0 | |
| | | Turvotus ¹⁶ | 23 | 2 | |
| | | Kipu [*] | 13 | 1 | |
| Tutkimukset | Hyvin yleinen | Kohonnut transaminaasipitoisuus [*] | 37 | 16 | |
| | | Suurentunut gammaglutamyyli-transferaasi-pitoisuus | 14 | 8 | |
| | | Suurentunut seerumin ferritiinipitoisuus | 12 | 3 | |
| | | Suurentunut veren laktaattidehydrogenaasi-pitoisuus | 11 | 0 | |
| | | Suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus | 11 | 3 | |
| | | Yleinen | Suurentunut C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus | 8 | 2 |

Haittavaikutukset raportoitu MedDRA-version 24.1 mukaisesti

Sisältää kuolemaan johtaneita lopputuloksia.

* Perustuu ryhmiteltyyn termiin

- 1 Sepsis käsittää seuraavat: bakteremia, bakteerisepsis, enterokokin aiheuttama bakteremia, pseudomonaksen aiheuttama bakteremia, sepsis, septinen sokki, stafylokokin aiheuttama bakteremia ja streptokokkisepsis.
- 2 Hyytymishäiriö käsittää seuraavat: pidentynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika, hyytymishäiriö, disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, lisääntynyt fibriinin D-dimeeri, suurentunut INR-arvo (international normalised ratio), suurentunut protrombiinipitoisuus ja pidentynyt protrombiiniaika.
- 3 Delirium käsittää seuraavat: agitaatio, delirium, euforinen mielentila, hallusinaatiot, ärtyisyys ja levottomuus.
- 4 Persoonallisuuden muutokset käsittävät seuraavat: apatia, tunteiden latistuminen, välinpitämättömyys, persoonallisuuden muutos ja vähentyneet kasvojen ilmeet.
- 5 Enkefalopatia käsittää seuraavat: muistinmenetys, bradyfrenia, kognitiiviset häiriöt, sekavuustila, alentunut tajunnantaso, tarkkaavuuden häiriöt, enkefalopatia, liikaunisuus, letargia, muistin heikkeneminen, mielenterveyden heikkeneminen, mielentilan muutos, psykomotorinen taantuma, unihäiriöt ja uneliaisuus.
- 6 Motoriset toimintahäiriöt käsittävät seuraavat: agrafia, bradykinesia, hammasratasilmio, dysgrafia, silmäluomen ptoosi, mikrografia, motorinen toimintahäiriö, lihasjäykkyys, lihasspasmit, lihasten kireys, lihasheikkous, myoklonus, parkinsonismi, poikkeava asento ja stereotypia.
- 7 Perifeerinen neuropatia käsittää seuraavat: hypestesia, neuralgia, parestesiat, korvan parestesiat, perifeerinen motorinen neuropatia, perifeerinen sensomotorinen neuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, polyneuropatia ja tuntoaistin häviäminen.
- 8 Afasia käsittää seuraavat: afasia, dysartria, puheen hitaus ja puheen häiriöt.
- 9 Aivohermoalvaus käsittää seuraavat: Bellin pareesi, aivohermoalvaus, kasvohermon toimintahäiriö, kasvoalvaus, kasvojen pareesi ja kuudennen hermon halvaus.
- 10 Pareesi käsittää seuraavat: hemipareesi, pareesi ja pohjehermon halvaus.
- 11 Ataksia käsittää seuraavat: ataksia, tasapainohäiriö ja kävelyn häiriöt.
- 12 Sydämen rytmihäiriöt käsittävät seuraavat: eteisvärinä, eteislepatus, supraventrikulaarinen takykardia, kammiolisälyönnit ja kammiotakyardia.
- 13 Verenvuoto käsittää seuraavat: sidekalvon verenvuoto, nenäverenvuoto, veriyskä, toimenpiteen jälkeinen verenvuoto, keuhkoverenvuoto, verkkokalvon verenvuoto ja lukinkalvonalainen verenvuoto.
- 14 Hengenahdistus käsittää seuraavat: akuutti hengityksen vajaatoiminta, hengenahdistus, rasitushengenahdistus, hengityksen vajaatoiminta ja hengityksen vinkuminen.
- 15 Munuaisten vajaatoiminta käsittää seuraavat: akuutti munuaissairaus, suurentunut veren kreatiinipitoisuus ja krooninen munuaissairaus.
- 16 Turvotus käsittää seuraavat: kasvojen turvotus, nesteiden kertyminen elimistöön, yleistynyt turvotus, hypervolemia, nivelten turpoaminen, paikallinen turvotus, turvotus, perifeerinen turvotus, suulaen turvotus, silmäkuoppaa ympäröivä turvotus, raajojen turpoaminen, keuhkolaskimoverentungos, keuhkoedeema ja kivespussin turvotus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sytokiinioireyhtymä

Sytokiinioireyhtymää raportoitiin 89 %:lla potilaista (n = 166); 84 %:lla potilaista (n = 157) oli 1. asteen tai 2. asteen sytokiinioireyhtymätapahtumia, 4 %:lla (n = 8) potilaista oli 3. asteen tai 4. asteen sytokiinioireyhtymätapahtumia ja < 1 %:lla (n = 1) potilaista oli 5. asteen sytokiinioireyhtymätapahtuma. Yhdeksänkymmentäkahdeksan prosenttia potilaista (n = 163) toipui sytokiinioireyhtymästä.

Sytokiinioireyhtymän kesto oli ≤ 15 päivää, paitsi yhdellä potilaalla. Tällä yhdellä potilaalla sytokiinioireyhtymä kesti 97 päivää ja siihen liittyi komplisoivana tekijänä sekundaarinen hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi, joka johti myöhemmin potilaan kuolemaan. Yleisimpiä (≥ 10 %) sytokiinioireyhtymään liittyviä oireita ja löydöksiä olivat kuume (86 %), hypotensio (35 %), suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus (ASAT-arvo) (18 %) ja suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus (ALAT-arvo) (13 %). Ks. ohjeet seurantaan ja hoitoon kohdasta 4.4.

Neurologinen toksisuus

Neurologista toksisuutta esiintyi 23 %:lla potilaista (n = 42); 7 %:lla (n = 14) potilaista oli 3. asteen tai 4. asteen neurologista toksisuutta ja 2 %:lla (n = 3) potilaista oli 5. asteen neurologista toksisuutta (yhdellä ICANS-oireyhtymän seurauksena, yhdellä neurologisen toksisuuden ja sen aikaan potilaalla

olleen parkinsonismin seurauksena ja yhdellä enkefalopatian seurauksena). Lisäksi kuusi potilasta kuoli ja heillä oli kuoleman aikaan neurologista toksisuutta; viisi kuolemaa johtui infektiosta, ja näistä kahdella potilaalla oli kuoleman aikaan jäljempänä kuvattuja parkinsonismin oireita ja löydöksiä, ja yksi kuolema aiheutui hengityksen vajaatoiminnasta. Ks. kohdasta 4.4 ohjeet seurantaan ja hoitoon.

ICANS-oireyhtymä (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)

ICANS-oireyhtymää esiintyi yhdistetyissä tutkimuksissa (n = 187) 16 %:lla potilaista (n = 29); 3 %:lla (n = 5) potilaista oli 3. tai 4. asteen ICANS-oireyhtymä ja < 1 %:lla (n = 1) oli 5. asteen ICANS-oireyhtymä. Oireita olivat afasia, puheen hitaus, dysgrafia, enkefalopatia, alentunut tajunnantaso ja sekavuustila. CARVYKTI-infuusiosta ICANS-oireyhtymän ensimmäiseen ilmaantumiskertaan kuluneen ajan mediaani oli 8 päivää (vaihteluväli: 2–13 päivää, paitsi yhdellä potilaalla, jolle se ilmaantui 26. päivänä), ja sen keston mediaani oli 4 päivää (vaihteluväli: 1–29 päivää, paitsi yhdellä potilaalla, joka kuoli 40. päivänä).

Liikkumiseen vaikuttava ja neurokognitiivinen toksisuus, johon liittyy parkinsonismin oireita ja löydöksiä

Niistä yhdistettyjen tutkimusten 42:sta (n = 187) potilaasta, joille ilmaantui neurotoksisuutta, seitsemällä miespotilaalla oli neurologista toksisuutta, johon liittyi useita ICANS-oireyhtymästä erottuvia parkinsonismin oireita ja löydöksiä. Parkinsonismin korkeimmat vaikeusasteet olivat 2. aste (n = 1) ja 3. aste (n = 6). Parkinsonismin ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 38,0 päivää (vaihteluväli: 14–914 päivää) CARVYKTI-infuusiosta. Yksi potilas (3. aste) kuoli 247 päivää CARVYKTI-valmisteen annon jälkeen neurologisen toksisuuden seurauksena ja hänellä oli kuoleman aikaan parkinsonismia. Lisäksi kaksi potilasta (2. aste ja 3. aste) kuoli 162 päivää ja 119 päivää CARVYKTI-valmisteen annon jälkeen infektion seurauksena ja heillä oli kuoleman aikaan parkinsonismia. Yksi potilas (3. aste) toipui. Lopuilla 3 potilaalla (3. aste) oli parhaillaan parkinsonismia, kun CARVYKTI-valmisteen annosta oli kulunut enimmillään 996 päivää. Kaikilla 7 potilaalla oli anamneesissa aiempi sytokiinioireyhtymä (2. asteen n = 5; 3. asteen n = 1; 4. asteen n = 1), kun taas 4 potilaalla 7:stä oli aiemmin ollut ICANS-oireyhtymä (1. aste n = 4).

Guillain-Barrén oireyhtymä

Guillain-Barrén oireyhtymää raportoitiin yhdistetyissä tutkimuksissa (n = 187) yhdellä potilaalla CARVYKTI-hoidon jälkeen. Vaikka Guillain-Barrén oireyhtymän oireet lievenivät steroidi- ja IVIG-hoidon jälkeen, potilas kuoli 139 päivää CARVYKTI-valmisteen annon jälkeen gastroenteriitin jälkeisen enkefalopatian vuoksi, ja hänellä oli kuoleman aikaan Guillain-Barrén oireyhtymän oireita.

Perifeerinen neuropatia

Perifeeristä neuropatiaa kehittyi yhdistetyissä tutkimuksissa (n = 187) 13 potilaalle, ja se ilmeni sensorisena, motorisena tai sensomotorisena neuropatiana. Oireiden ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 66 päivää (vaihteluväli: 4–914 päivää), ja perifeerisen neuropatian keston mediaani oli 138 päivää (vaihteluväli: 2–692 päivää), mukaan lukien niillä, joilla oli parhaillaan neuropatiaa. Näistä 13 potilaasta 4:llä oli 3. asteen tai 4. asteen perifeeristä neuropatiaa (joka hävisi 2 potilaalla joko ilman raportoitua hoitoa tai sen jälkeen, kun potilasta oli hoidettu mm. duloksetiinilla, metamitsolilla, prednisonilla ja pregabaliinilla; muilla 2 potilaalla perifeerinen neuropatia jatkui, mukaan lukien yhdellä potilaalla, jonka tila koheni deksametasonihoidon jälkeen). Muista 9 potilaasta, joilla oli ≤ 2. asteen perifeeristä neuropatiaa, perifeerinen neuropatia hävisi 2 potilaalla ilman raportoitua hoitoa ja 1 potilaalla duloksetiinihoidon jälkeen, ja lopuilla 6 potilaalla se parhaillaan jatkui.

Aivohermohalvaus

Aivohermohalvaus ilmaantui yhdistetyissä tutkimuksissa (n = 187) 10 potilaalle. Sen ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 24 päivää (vaihteluväli: 20–101 päivää) CARVYKTI-infuusion jälkeen, ja sen häviämiseen kuluneen ajan mediaani oli 51 päivää (vaihteluväli: 1–128 päivää) oireiden ilmaantumisen jälkeen.

Pitkittynyt ja uusiutunut sytopenia

Valmisteen annon jälkeisenä päivänä (päivä 1) esiintyneitä 3. tai 4. asteen sytopenioita, jotka eivät lieventyneet päivään 30 mennessä 2. asteeseen tai lievemmiksi, olivat trombosytopenia (36 %), neutropenia (31 %) ja lymfopenia (21 %). Päivänä 60 CARVYKTI-hoidon jälkeen 28 %:lla potilaista

oli 3. tai 4. asteen lymfopeniaa, 17 %:lla oli 3. tai 4. asteen neutropeniaa ja 3 %:lla oli 3. tai 4. asteen trombosytopeniaa sen jälkeen, kun he olivat aluksi toipuneet 3. tai 4. asteen sytopeniasta.

Taulukossa 5 luetellaan valmisteen annon jälkeen ilmaantuneiden sellaisten 3. asteen ja 4. asteen sytopenioiden ilmaantuvuus, jotka eivät olleet lieventyneet 2. asteeseen tai lievemmäksi päivään 30 päivään 60 mennessä.

Taulukko 5. Pitkittyneiden ja uusiutuneiden sytopenioiden ilmaantuvuus CARVYKTI-hoidon jälkeen (n = 187)

| | 3./4. aste (%) päivän 1 hoidon jälkeen | Alkuvaiheen 3./4. aste (%) ei lieventynyt ^a ≤ 2. asteeseen päivään 30 mennessä | Alkuvaiheen 3./4. aste (%) ei lieventynyt ^a ≤ 2. asteeseen päivään 60 mennessä | 3./4. asteen ilmaantuvuus (%) päivän 60 jälkeen (3./4. asteen alkuvaiheen lievenemisen ^a jälkeen) |
|-----------------|--|---|---|--|
| Trombosytopenia | 99 (53 %) | 68 (36 %) | 44 (24 %) | 6 (3 %) |
| Neutropenia | 180 (96 %) | 58 (31 %) | 22 (12 %) | 31 (17 %) |
| Lymfopenia | 183 (98 %) | 39 (21 %) | 22 (12 %) | 52 (28 %) |

^a Kalenteripäivälle käytetään laboratoriotulosta, jonka toksisuusaste on huonoin. Lievenemisen määritelmä: jos lievenemisjakso ≤ 10 päivää, eri päivinä on oltava kaksi peräkkäistä ≤ 2. asteen tulosta.

Huom.: Analyysiin on otettu mukaan päivästä 1 päivään 100 arvioidut laboratoriotulokset.

Trombosytopenia: 3./4. aste – trombosyyttimäärä < 50 000 solua/mikrol.

Neutropenia: 3./4. aste – neutrofiilimäärä < 1 000 solua/mikrol.

Lymfopenia: 3./4. aste – lymfosyyttimäärä < 0,5 × 10⁹ solua/l.

Prosenttiosuudet perustuvat hoitoa saaneiden potilaiden lukumäärään.

Vakavat infektiot

Infektioita ilmaantui 48 %:lle potilaista (n = 89); 16 %:lla potilaista (n = 29) oli 3. asteen tai 4. asteen infektiota, ja 3 %:lla potilaista (n = 5) oli kuolemaan johtanut infektio: keuhkopaise, sepsis, septinen sokki, COVID-19-infektioon liittyvä keuhkokuume ja *Clostridium difficile* -koliitti. Yleisimmin raportoituja (≥ 2 %) 3. asteen tai vaikeampiasteisia infektiota olivat keuhkokuume ja sepsis. Kuumeista neutropeniaa havaittiin 10 %:lla potilaista, ja 4 %:lla oli vakava kuumeinen neutropenia. Ks. ohjeet seurantaan ja hoitoon kohdasta 4.4.

Hypogammaglobulinemia

Hypogammaglobulinemiaa ilmaantui yhdistetyissä tutkimuksissa (n = 187) 11 %:lle potilaista, ja 1 %:lla potilaista oli 3. asteen hypogammaglobulinemia. IgG:n laboratorioarvot pienenevät infuusion jälkeen alle tason 500 mg/dl 88 %:lla (165/187) CARVYKTI-hoitoa saaneista potilaista.

Hypogammaglobulinemiaa ilmaantui infuusion jälkeen joko haittavaikutuksena tai IgG:n laboratorioarvon pienemisenä alle tason 500 mg/dl 90 %:lla (168/187) potilaista.

Kolmekymmentäkuusi prosenttia potilaista sai CARVYKTI-hoidon jälkeen IVIG-hoitoa joko haittavaikutuksen hoitoon tai estohoitona. Ks. ohjeet seurantaan ja hoitoon kohdasta 4.4.

Immunogeenisuus

CARVYKTI-valmisteen immunogeenisuutta on arvioitu CARVYKTI-valmisteeseen sitoutuvien vasta-aineiden havaitsemiseen tarkoitettulla validoidulla määrittelyllä ennen annosta sekä useissa aikapisteissä infuusion jälkeen. Yhdistetyissä tutkimuksissa (n = 187) 46 potilaalla yhteensä 187 potilaasta (25 %), joilta oli tarkoituksenmukaisia näytteitä, todettiin hoidon aikana CAR-vasta-aineiden positiivinen testitulokset. Havaittujen CAR:n vasta-aineiden vaikutuksesta CARVYKTI-valmisteen turvallisuuteen ei ollut selkeää näyttöä.

MMY2001-tutkimuksen analyysistä (n = 97) ei myöskään saatu selkeää siihen viittaavaa näyttöä, että CAR:n vasta-aineet vaikuttaisivat CARVYKTI-valmisteen kinetiikkaan alkuvaiheen ekspansioon ja elimistössä pysymisen osalta tai tehoon tai turvallisuuteen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

CARVYKTI-valmisteen yliannoksen oireista ja jälkiseurauksista ei ole tietoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: L01XL05.

Vaikutusmekanismi

CARVYKTI on B-solujen maturaatioantigeeniin (BCMA) kohdennettu geenimuokattu autologisia T-soluja sisältävä immuunihoido, jossa potilaan omat T-solut on ohjelmoitu uudelleen kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodaavalla transgeenillä, joka tunnistaa ja eliminoi BCMA:ta ilmentävät solut. Pääasiassa pahanlaatuiset B-linjan myeloomasolut sekä myöhäisvaiheen B-solut ja plasmakomponentit ilmentävät BCMA:ta pinnallaan. CARVYKTI-valmisteen CAR-proteiinissa on kaksi BCMA:han kohdentuvaa yhden domeenin vasta-ainetta, joilla on korkea aviditeetti ihmisen BCMA:han, 4-1BB-kostimulaattoridomeeniin ja sytoplasmiseen CD3-zeeta (CD3 ζ)-signaalidomeeniin. BCMA:ta ilmentäviin soluihin sitoutunut CAR-proteiini edistää T-solujen aktivaatiota ja ekspansiota sekä kohdesolujen eliminaatiota.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Yhteisviljelykokeet *in vitro* osoittivat, että siltakabageeniautoleuseelivälitteinen sytotoksisuus ja sytokiinin vapautuminen (interferonigamma [IFN- γ], tuumorinekroositekijäalfa [TNF- α], interleukiini [IL]-2) olivat BCMA:sta riippuvaisia.

Kliininen teho ja turvallisuus

MMY2001 oli avoin, yhden hoitoryhmän, faasin 1b/2 monikeskustutkimus, jossa arvioitiin CARVYKTI-hoidon tehoa ja turvallisuutta aikuisille potilaille, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton multippeli myelooma ja jotka olivat saaneet vähintään kolmea myeloomaan tarkoitettua hoitolinjaa, mukaan lukien proteasomin estäjä, immuunivasteen muuntajaa ja CD38:n vasta-ainetta, ja joiden sairaus oli edennyt viimeisimmän hoidon aikana tai 12 kuukauden kuluessa sen jälkeen. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla tiedettiin olevan aktiivinen keskushermoston sairaus tai joilla oli aiemmin ollut merkittävä keskushermoston sairaus, mukaan lukien keskushermoston multippeli myelooma, jotka olivat aiemmin altistuneet muille anti-BCMA-hoidoille, joille oli tehty allogeeninen kantasolusiirto afereesia edeltäneiden 6 kuukauden aikana tai joilla oli parhaillaan käynnissä oleva immunosuppressiivinen hoito, kreatiniinipuhdistuma oli < 40 ml/min, absoluuttinen lymfosyyttipitoisuus oli < 300/mikrol, maksan transaminaasit olivat > 3-kertaiset normaalien viitearvojen ylärajaan nähden, sydämen ejektiofraktio oli < 45 % tai joilla oli aktiivinen vakava infektio.

Leukaferesiä tehtiin yhteensä 113 potilaalle, ja CARVYKTI-hoito valmistettiin kaikille potilaille. Leukaferesimateriaalin vastaanottopäivämäärästä valmistuspaikassa infuusiolääkevalmisteen vapauttamiseen kulunut aika (mediaani) oli 29 päivää (vaihteluväli: 23–64 päivää), ja ensimmäisestä leukaferesistä CARVYKTI-infuusioon kulunut aika (mediaani) oli 47 päivää (vaihteluväli: 41–167 päivää).

Leukaferesin jälkeen ennen CARVYKTI-infuusiota 73 potilasta yhteensä 97 potilaasta (75 %) sai siltahoitoa. Yleisimpiä siltahoitoon (≥ 20 %:lla potilaista) käytettyjä lääkeaineita olivat deksametasoni 62 potilaalla (63,9 %), bortetsomibi 26 potilaalla (26,8 %), syklofosfamidi 22 potilaalla (22,7 %) ja pomalidomidi 21 potilaalla (21,6 %).

CARVYKTI annettiin kertainfuusiona laskimoon 5–7 päivää lymfodepletiivisen solunsalpaajahoidon (300 mg/m² syklofosfamidia laskimoon päivittäin ja 30 mg/m² fludarabiinia laskimoon päivittäin kolmen päivän ajan) aloittamisen jälkeen. Yhdeksänkymmentäseitsemän potilasta sai CARVYKTI-hoitoa annoksina (mediaani) 0,71 × 10⁶ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua/kg (vaihteluväli: 0,51–0,95 × 10⁶ solua/kg). Kaikki potilaat otettiin sairaalahoitoon CARVYKTI-infuusiota varten ja vähintään 10 päiväksi sen jälkeen. Kuusitoista potilasta ei saanut CARVYKTI-hoitoa (n = 12 leukafereesin jälkeen ja n = 4 lymfodepletiivisen hoidon jälkeen), koska potilas joko vetäytyi tutkimuksesta (n = 5), sairaus eteni (n = 2) tai potilas kuoli (n = 9).

Taulukko 6. Tiivistelmä potilaiden demografisista ja lähtötilanteen ominaisuuksista

| Analyysitietue | Kaikki hoitoa saaneet (n = 97) | Potilaat, joille tehtiin leukafereesi (n = 113) |
|---|---------------------------------------|--|
| Ikä (vuotta) | | |
| Ikäryhmä n (%) | | |
| < 65 | 62 (64) | 70 (62) |
| 65–75 | 27 (28) | 34 (30) |
| > 75 | 8 (8) | 9 (8) |
| Mediaani (vaihteluväli) | 61,0 (43–78) | 62 (29–78) |
| Sukupuoli | | |
| Miehiä n (%) | 57 (59) | 65 (57,5) |
| Naisia n (%) | 40 (41) | 48 (42,5) |
| Etninen tausta | | |
| Amerikan intiaani tai Alaskan alkuperäiskansa | 1 (1) | 1 (1) |
| Aasialainen | 1 (1) | 1 (1) |
| Mustaihoinen tai afroamerikkalainen | 17 (17,5) | 17 (15) |
| Havaijin tai muiden Tyynenmeren saarten alkuperäiskansa | 1 (1) | 1 (1) |
| Valkoihoinen | 69 (71) | 83 (73,5) |
| Useita | 0 | 0 |
| Ei raportoitu | 8 (8) | 10 (9) |
| ECOG-pisteet ennen infuusiota n (%) | | |
| 0 | 39 (40) | 55 (49) |
| 1 | 54 (56) | 58 (51) |
| 2 | 4 (4) | - |
| ISS-luokitus tutkimuksen lähtötilanteessa n (%) | | |
| N | 97 | 58 |
| I | 61 (63) | 32 (55) |
| II | 22 (23) | 21 (36) |
| III | 14 (14) | 5 (9) |
| Kreatiniinipuhdistuma/eGFR (MDRD) (ml/min/1,73 m²) | | |
| Mediaani (vaihteluväli) | 88,44 (41,8–242,9) | 73,61 (36,2–177,8) |
| Multipplein myelooman diagnoosin saamisesta tutkimukseen mukaan tuloon kulunut aika (vuotta) | | |
| Mediaani (vaihteluväli) | 5,94 (1,6–18,2) | 5,73 (1,0–18,2) |
| Ekstramedullaarisia plasmasytomeja n (%) | | |
| Kyllä | 13 (13) | NA ^a |
| Ei | 84 (87) | NA ^a |
| Sytogeneettinen riski tutkimuksen lähtötilanteessa n (%) | | |
| Tavanomainen riski | 68 (70) | 70 (62) |
| Suuri riski | 23 (24) | 28 (25) |
| Del17p | 19 (20) | 22 (19,5) |
| t (4;14) | 3 (3) | 5 (4) |
| t (14;16) | 2 (2) | 3 (3) |
| Ei tiedossa | 6 (6) | 15 (13) |

Taulukko 6. Tiivistelmä potilaiden demografisista ja lähtötilanteen ominaisuuksista

| Analyysitietue | Kaikki hoitoa saaneet (n = 97) | Potilaat, joille tehtiin leukaferesi (n = 113) |
|---|---------------------------------------|---|
| BCMA:ta ilmentävä kasvain (%) Mediaani (vaihteluväli) | 80 (20–98) | 80 (20–98) |
| Multippeliin myeloomaan aiemmin saatujen hoitolinjojen lukumäärä Mediaani (vaihteluväli) | 6 (3–18) | 5 (3–18) |
| Aiempi hoito proteaasin estäjän, immuunivasteen muuntajan ja CD38:n vasta-aineen yhdistelmällä n (%) | 97 (100) | 113 (100) |
| Aiempi autologinen kantasolusiirto n (%) | 87 (90) | 99 (88) |
| Aiempi allogeeninen kantasolusiirto n (%) | 8 (8) | 8 (7) |
| Hoitoon reagoimaton jossakin hoitovaiheessa n (%) | 97 (100) | 113 (100) |
| Reagoimaton proteaasin estäjän, immuunivasteen muuntajan ja CD38:n vasta-aineen yhdistelmään n (%) | 85 (88) | 100 (88,5) |
| Reagoimaton edelliseen hoitolinjaan n (%) | 96 (99) | 112 (99) |

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ISS = International Staging System; NA = ei soveltu (not applicable).

^a Plasmasytoomia ei arvioitu ennen lymfodepleetiota.

Tehoa koskevat tulokset perustuivat riippumattoman arviointikomitean (Independent Review Committee) IMWG-kriteerien perusteella arvioimaan kokonaisvastelukuun (ks. taulukko 7).

Taulukko 7. MMY2001-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

| Analyysitietue | Kaikki hoitoa saaneet (n = 97) | Potilaat, joille tehtiin leukaferesi (n = 113) |
|--|---------------------------------------|---|
| Kokonaisvasteluku (sCR^a + VGPR + PR) n (%) 95 %:n luottamusväli (%) | 95 (97,9) (92,7–99,7) | 95 (84,1) (76,0–90,3) |
| Täydellinen vaste lisäehdoin (<i>stringent complete response, sCR</i>) ^a n (%) | 80 (82,5) | 80 (70,8) |
| Erittäin hyvä osittainen vaste (<i>very good partial response, VGPR</i>) n (%) | 12 (12,4) | 12 (10,6) |
| Osittainen vaste (<i>partial response, PR</i>) n (%) | 3 (3,1) | 3 (2,7) |
| Vasteen kesto (kuukautta)^b Mediaani (95 %:n luottamusväli) | NE (28,3–NE) | - |
| Vasteen kesto, jos paras vaste on täydellinen vaste lisäehdoin ^a (kuukautta) Mediaani (95 %:n luottamusväli) | NE (28,3–NE) | - |
| Vasteeseen kulunut aika (kuukautta) Mediaani (vaihteluväli) | 0,95 (0,9–10,7) | - |
| MRD-negatiivisia n (%)^c 95 %:n luottamusväli (%) | 56 (57,7) (47,3–67,7) | 56 (49,6) (40,0–59,1) |
| MRD-negatiivisia potilaita, joilla täydellinen vaste lisäehdoin n (%) ^c 95 %:n luottamusväli (%) | 42 (43,3) (33,3–53,7) | 42 (37,2) (28,3–46,8) |

MRD = minimaalinen jäännöstauti (*Minimal Residual Disease*), NE = ei arvioitavissa (*not estimable*)

Huom.: Perustuu 28 kuukauden (mediaani) seurantaan.

- ^a Kaikki täydelliset vasteet olivat täydellisiä vasteita lisäehdoin.
- ^b Vasteen keston arvioidut osuudet olivat 24 kuukauden aikapisteessä 60,3 % (95 %:n luottamusväli: 49,6 %; 69,5 %) ja 30 kuukauden aikapisteessä 51,2 % (95 %:n luottamusväli: 39,0 %; 62,1 %).
- ^c Vain MRD-arviot (testausraja 10^{-5}) 3 kuukauden kuluessa täydellisen vasteen / täydellisen vasteen lisäehdoin saavuttamisesta kuolemaan / taudin etenemiseen / seuraavaan hoitoon (poissulku) huomioidaan. Kaikki täydelliset vasteet olivat täydellisiä vasteita lisäehdoin. MRD:n negatiivisuusosuus ([%] 95 %:n luottamusväli) arvioitavissa olleilla potilailla (n = 61) oli 91,8 % (81,9 %; 97,3 %).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset CARVYKTI-valmisteen käytöstä multippelin myelooman hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhtenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

CARVYKTI-valmisteen farmakokinetiikkaa arvioitiin 97:llä multippelia myeloomaa sairastavalla potilaalla, jotka saivat CARVYKTI-kertainfuusion annoksena (mediaani) $0,71 \times 10^6$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua/kg (vaihteluväli: $0,51-0,95 \times 10^6$ solua/kg).

CARVYKTI-kertainfuusion antamista seurasi aluksi ekspansiovaihe ja sen jälkeen nopea väheneminen ja sitten hitaampi väheneminen. Yksilöiden välillä havaittiin kuitenkin suurta vaihtelua.

Taulukko 8. CARVYKTI-valmisteen farmakokineettiset parametrit multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla

| Parametri | Tilastollinen tiivistelmä | n = 97 |
|--|-----------------------------|---------------------------|
| C_{max} (kopiota/mikrog genomista DNA:ta) | Keskiarvo (keskihajonta), n | 48 692 (27 174), 97 |
| t_{max} (vrk) | Mediaani (vaihteluväli), n | 12,71 (8,73–329,77), 97 |
| AUC_{0-28d} (kopiota*vrk/mikrog genomista DNA:ta) | Keskiarvo (keskihajonta), n | 504 496 (385 380), 97 |
| AUC_{0-last} (kopiota*vrk/mikrog genomista DNA:ta) | Keskiarvo (keskihajonta), n | 1 098 030 (1 387 010), 97 |
| AUC_{0-6m} (kopiota*vrk/mikrog genomista DNA:ta) | Keskiarvo (keskihajonta), n | 1 033 373 (1 355 394), 96 |
| $t_{1/2}$ (vrk) | Keskiarvo (keskihajonta), n | 23,5 (24,2), 42 |
| t_{last} (vrk) | Mediaani (vaihteluväli), n | 125,90 (20,04–702,12), 97 |

Kaikilla potilailla havaittiin solujen ekspansion jälkeen CARVYKTI-valmisteen elimistössä pysymisjakso. Analyysiajankohtana (n = 65) ääreisveren CAR-transgeenipitoisuuden palautumiseen annosta edeltävälle lähtötilanteen tasolle kulunut aika (mediaani) oli noin 100 päivää (vaihteluväli: 28–365 päivää) infuusion jälkeen.

Luuytimessä havaittavissa oleva CARVYKTI-altistus osoittaa, että CARVYKTI jakautuu systeemisestä verenkierrosta luuytimeen. Veren transgeenipitoisuuden tavoin myös luuytimen transgeenipitoisuus pieneni ajan mittaan ja siinä oli suurta vaihtelua yksilöiden välillä.

Erityisryhmät

Ikä (vaihteluväli: 43–78 vuotta) ei vaikuttanut CARVYKTI-valmisteen farmakokinetiikkaan (C_{max} ja AUC_{0-28d}) < 65-vuotiaat (n = 62; 63,9 %), 65–75-vuotiaat (n = 27; 27,8 %) ja > 75-vuotiaat (n = 8; 8,2 %) potilaat mukaan lukien.

Myöskään sukupuoli, paino ja etninen tausta eivät vaikuttaneet CARVYKTI-valmisteen farmakokinetiikkaan (C_{\max} ja AUC_{0-28d}).

Munuaisten vajaatoiminta

CARVYKTI-valmisteella ei ole tehty munuaisten vajaatoimintaa koskevia tutkimuksia. CARVYKTI-valmisteen C_{\max} ja AUC_{0-28d} olivat samankaltaiset potilailla, joilla oli lievä munuaisten toimintahäiriö ($60 \text{ ml/min} \leq \text{kreatiniinipuhdistuma [CrCl]} < 90 \text{ ml/min}$) ja joiden munuaisten toiminta oli normaali ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$).

Maksan vajaatoiminta

CARVYKTI-valmisteella ei ole tehty maksan vajaatoimintaa koskevia tutkimuksia. CARVYKTI-valmisteen C_{\max} ja AUC_{0-28d} olivat samankaltaiset potilailla, joilla oli lievä maksan toimintahäiriö ([kokonaisbilirubiini \leq normaaliarvojen yläraja eli ULN ja aspartaattiaminotransferaasi $>$ ULN] tai [ULN $<$ kokonaisbilirubiini \leq 1,5 kertaa ULN]) ja joiden maksan toiminta oli normaali.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

CARVYKTI muodostuu muokatuista ihmisen T-soluista, minkä vuoksi ei ole edustavia *in vitro* -määryksiä, *ex vivo* -malleja eikä *in vivo* -malleja, joilla ihmisperäisen valmisteen toksikologia ominaisuuksia voitaisiin selvittää tarkasti. Näin ollen lääkevalmisteen kehityksen aikana ei tehty perinteisiä toksikologisia tutkimuksia.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Genotoksisuus- tai karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

CARVYKTI-valmisteen valmistuksenaikaista insertiomutageneesin riskiä autologisten ihmisen T-solujen integroituvaan lentivirusvektoriin transduktion jälkeen selvitettiin arvioimalla vektorin integroitumista CARVYKTI-valmisteessa ennen infuusiota. Tämä genomien insertiokohdan analyysi tehtiin 6 multipelia myeloomaa sairastavan potilaan 7 näytteestä ja 3 terveen luovuttajan 3 näytteestä valmistetuista CARVYKTI-valmisteista. Huolenaiheena olleiden geenien läheisyydessä ei havaittu preferentiaalista integraatiota.

Lisääntymistoksikologia

CARVYKTI-valmisteella ei ole tehty lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia eläinkokeita. CARVYKTI-valmisteen vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tehty tutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Cryostor CS5 (sisältää dimetyylisulfoksidia)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

9 kuukautta.

Sulatettu valmiste: enintään 2,5 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C). CARVYKTI-infuusio on annettava heti sulatuksen jälkeen, ja infuusio pitää saattaa loppuun 2,5 tunnin kuluessa sulattamisesta.

6.4 Säilytys

CARVYKTI on säilytettävä ja kuljetettava nestetyypen höyryfaasissa ($\leq -120\text{ °C}$), ja se on pidettävä pakastettuna, kunnes potilas on valmiina hoitoa varten. Näin varmistetaan, että potilas saa elinkykyisiä soluja.

Sulatettua lääkevalmistetta ei saa ravistaa, pakastaa uudelleen eikä säilyttää jääkaapissa.

Pidä infuusiopussi alumiinisessa kryosäiliössä.

Sulatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

Eteenivinyylisetaatti (EVA) -infuusiopussi, jossa sinetöity lisäysletku ja käytettävissä kaksi neulaporttia; infuusiopussit sisältävät joko 30 ml (50 ml:n pussi) tai 70 ml (250 ml:n pussi) soludispersiota.

Jokainen infuusiopussi on pakattu alumiiniseen kryosäiliöön.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

CARVYKTI-valmistetta ei saa sädettää, sillä sädetys voi inaktivoida lääkevalmisteen.

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Hoitoyksikössä CARVYKTI pitää kuljettaa suljetuissa, hajoamattomissa ja vuotamattomissa säiliöissä.

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. CARVYKTI-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä suojakäsineitä, suojavaatetusta ja suojalaseja) mahdollisten tartuntatautien välttämiseksi.

CARVYKTI on pidettävä $\leq -120\text{ °C}$:ssa koko ajan siihen saakka, kunnes pussin sisältö sulatetaan infuusiota varten.

Valmistelu ennen antoa

CARVYKTI-valmisteen sulatus ja infuusio pitää koordinoita. Infuusion antoajankohta pitää varmistaa etukäteen, ja sulatuksen aloitus on ajoitettava siten, että CARVYKTI on saatavissa infuusiota varten, kun potilas on valmiina. Lääkevalmiste pitää antaa välittömästi sulatuksen jälkeen, ja infuusio pitää saattaa loppuun 2,5 tunnin kuluessa sulattamisesta.

- Ennen CARVYKTI-valmisteen valmistelua on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa CARVYKTI-kryosäiliöön ja erätietoihin merkittyjä potilaan tunnistetietoja. CARVYKTI-infuusiopussia ei pidä ottaa kryosäiliöstä, jos sen potilaskohtaiset tiedot eivät vastaa hoidettavan potilaan tietoja.
- Kun potilaan henkilöllisyys on varmistettu, CARVYKTI-infuusiopussi otetaan kryosäiliöstä.
- Ennen sulatusta infuusiopussi on tarkistettava murtumien ja halkeamien varalta. Jos pussi ei ole täysin ehjä, älä käytä valmistetta, vaan ota yhteyttä **Janssen Cilag International NV**:hen.

Sulatus

- Ennen sulatusta infuusiopussi asetetaan suljettavaan muovipussiin.
- Sulata CARVYKTI $37\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$:ssa joko vesihautteessa tai kuivasulatuslaitteessa, kunnes infuusiopussissa ei näy enää jäätä. Sulatuksen kokonaiskesto (sulatuksen aloittamisesta sulatuksen loppuun) saa olla enintään 15 minuuttia.
- Infuusiopussi poistetaan suljettavasta muovipussista ja pyyhitään kuivaksi. Infuusiopussin sisältöä sekoitetaan varovasti paakkuuntuneen soluaineksen hajottamiseksi. Jos valmisteesta näkyy solupaakkuuntumia, infuusiopussin sisällön varovaista sekoittamista jatketaan. Pienten soluainepaakkujen pitäisi hajota varovaisella manuaalisella sekoituksella. CARVYKTI-valmistetta ei saa esisuodattaa toiseen astiaan, pestä, sentrifugoida eikä suspendoida muuhun elatusaineeseen ennen infuusiota.

- Sulatettu lääkevalmiste ei saa jäätyä uudelleen eikä sitä saa säilyttää kylmässä.

Antotapa

- CARVYKTI on tarkoitettu vain autologiseen kertakäyttöön.
- Ennen infuusiota ja toipumisjakson aikana on varmistettava, että saatavilla on tosilitsumabia sekä ensiapuvälineet.
- Varmista, että potilaan henkilöllisyys vastaa CARVYKTI-infuusiopussiin ja erätietoihin merkittyjä potilaan tunnistetietoja. Älä infusoi CARVYKTI-valmistetta, jos valmisteen potilaskohtaiset tiedot eivät vastaa hoidettavan potilaan tietoja.
- Sulatetun CARVYKTI-infuusiopussin koko sisältö pitää antaa huoneenlämmössä (20–25 °C) infuusiona laskimoon 2,5 tunnin kuluessa infuusiolaitteistolla, jossa on kiinteä (in-line) suodatin. Infuusion kesto on tavallisesti alle 60 minuuttia.
- Leukosyyttejä poistavaa suodatinta EI SAA käyttää.
- Sekoita pussin sisältöä varovasti CARVYKTI-infuusion aikana solupaakkujen hajottamiseksi.
- Kun pussin koko sisältö on infusoitu, huuhtelee infuusiioletku ja kiinteä (in-line) suodatin 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä. Näin varmistetaan, että kaikki lääkevalmiste on annettu.

Lääkevalmisteen hävittämistä koskevat varotoimet

Käyttämättä jäänyttä lääkevalmistetta ja kaikkia CARVYKTI-valmisteen kanssa kosketuksissa olleita materiaaleja (kiinteää ja nestemäistä jätettä) on käsiteltävä ja ne on hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisenä jätteenä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Toimenpiteet tahattoman altistuksen yhteydessä

Tahattoman altistuksen tapahtuessa on noudatettava ihmisperäisten materiaalien käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. CARVYKTI-valmisteen kanssa mahdollisesti kosketuksiin joutuneet työtasot ja materiaalit on puhdistettava asianmukaisella desinfiointiaineella.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1648/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. toukokuuta 2022
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24. maaliskuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteeseen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteeseen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Valvottu jakeluohjelma ja tosilitsumabin saatavuus

CARVYKTI-hoitoon liittyvän sytokiinioireyhtymän (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi mukaan lukien) ja neurotoksisuuden (ICANS ja muu neurotoksisuus mukaan lukien) riskien minimoimiseksi myyntiluvan haltija varmistaa, että CARVYKTI-valmistetta toimittavat vain valvotun jakeluohjelman mukaiset kvalifioidut keskuksset, jotta:

- hoitopaikassa varmistetaan ennen CARVYKTI-infuusiota yhden tosilitsumabiannoksen välitön saatavuus kullekin potilaalle. Hoitopaikassa on oltava lisäannos tosilitsumabia saatavissa aina 8 tunnin kuluessa kustakin edellisestä annoksesta. Poikkeuksellisessa tilanteessa, jossa tosilitsumabia ei ole Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön vuoksi saatavissa, myyntiluvan haltija varmistaa, että hoitopaikassa on tosilitsumabin sijaan käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia menetelmiä sytokiinioireyhtymän hoitoon.

CARVYKTI-valmistetta toimitetaan vain kvalifioituihin keskuksiin ja vain, jos hoitoon osallistuva terveydenhuollon ammattilainen on käynyt läpi terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun koulutusohjelman.

Koulutusohjelma: Myyntiluvan haltijan on ennen CARVYKTI-valmisteen markkinoille tuloa sovittava kussakin jäsenvaltiossa kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusmateriaalien sisällöstä ja muodosta.

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu koulutusohjelma

Myyntiluvan haltijan pitää varmistaa kussakin jäsenvaltiossa, jossa CARVYKTI-valmiste on markkinoilla, että kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, jotka oletettavasti määräävät, toimittavat tai antavat CARVYKTI-valmistetta, toimitetaan ohjeita

- lisäämään tietoisuutta sytokiinioireyhtymästä (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi mukaan lukien) ja neurotoksisuudesta (ICANS ja muu neurotoksisuus mukaan lukien) ja näiden tarkoituksenmukaisesta seurannasta, ehkäisystä ja hoidosta sekä siitä, että hoitoyksikössä on tärkeää olla tosilitsumabia saatavilla ennen potilaan hoitoa
- helpottamaan potilaan neuvontaa oleellisista tiedoista
- CARVYKTI-valmisteseen liittyvien vakavien haittavaikutusten raportoimisesta
- varmistamaan ennen potilaan hoitoa, että hoitopaikassa on jokaiselle potilaalle tosilitsumabia saatavissa; poikkeuksellisessa tilanteessa, jossa tosilitsumabia ei ole Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön vuoksi saatavissa, hoitopaikassa on varmistettava sopivien vaihtoehtoisten menetelmien saatavuus sytokiinioireyhtymän hoitoon.

Lääkevalmisteen käsittelyä koskeva koulutus

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikki terveydenhuollon ammattilaiset ja muu henkilöstö, jotka osallistuvat CARVYKTI-valmisteen kuljettamiseen, säilyttämiseen, sulatukseen, valmisteluun tai käsittelyyn, saavat seuraavan koulutuksen:

- tietoisuuden lisääminen tärkeästä mahdollisesta riskistä, että solujen elinkyky heikkenee lääkevalmisteen virheellisen käsittelyn tai valmistelun seurauksena
- ohjeet varotoimista, joihin on ryhdyttävä ennen CARVYKTI-valmisteen käsittelyä tai antoa (eli miten lääkevalmiste tarkastetaan ennen antoa, miten se sulatetaan ja miten se annetaan).

Potilaan koulutusohjelma

Koulutusohjelmassa kerrotaan ja selitetään potilaille

- CARVYKTI-valmisteseen liittyvät sytokiinioireyhtymää (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi mukaan lukien) ja neurotoksisuutta (ICANS ja muu neurotoksisuus mukaan lukien) koskevat riskit sekä tietoisuuden lisääminen välitöntä lääkärinhoitoa vaativista oireista

- potilaskortin aina mukana pitämisen tärkeys ja sen näyttäminen aina terveydenhoidon ammattilaiselta saatavan hoidon yhteydessä (ensiapu mukaan lukien), jotta terveydenhoidon ammattilainen voi ottaa yhteyttä CAR-T-hoidosta vastaavaan terveydenhoidon ammattilaiseen.
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

| Kuvaus | Määräaika |
|---|------------------|
| Myyntiluvan haltija toimittaa tulokset siltakabtageniautoleuseelihoitoa aiemmin saaneilla osallistujilla tehdystä pitkäkestoisesta seurantatutkimuksesta CARVYKTI-valmisteen pitkäaikaisen turvallisuuden ja tehon kuvaamiseksi tarkemmin uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavilla aikuispotilailla, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa, mukaan lukien proteasomin estäjää, immuunivasteen muuntajaa ja CD38:n vasta-ainetta, ja joilla sairauden on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana. | Kesäkuu 2043 |
| Myyntiluvan haltija tekee myyntiluvan myöntämisen jälkeisen havainnoivan rekisteriin perustuvan turvallisuustutkimuksen ja toimittaa sen tulokset CARVYKTI-valmisteen pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämiseksi tarkemmin uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavilla aikuispotilailla, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa, mukaan lukien proteasomin estäjää, immuunivasteen muuntajaa ja CD38:n vasta-ainetta, ja joilla sairauden on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana. | Joulukuu 2042 |
| Myyntiluvan haltija tekee myyntiluvan myöntämisen jälkeisen havainnoivan turvallisuustutkimuksen pääasiassa EU-alueelta saatavien potilastietojen perusteella ja toimittaa sen tulokset CARVYKTI-valmisteen pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämiseksi tarkemmin uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavilla aikuispotilailla, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa, mukaan lukien proteasomin estäjää, immuunivasteen muuntajaa ja CD38:n vasta-ainetta, ja joilla sairauden on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana. | Joulukuu 2042 |

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

| Kuvaus | Määräaika |
|--|------------------|
| Myyntiluvan haltijan pitää toimittaa tulokset vaiheen 3 tutkimuksesta CARTITUDE-4 (MMY3002) CARVYKTI-valmisteen tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavilla aikuispotilailla, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa, mukaan lukien proteasomin estäjää, immuunivasteen muuntajaa ja CD38:n vasta-ainetta, ja joilla sairauden on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana. | Joulukuu 2026 |

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (KRYOSÄILIÖ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ solua infuusioneste, dispersio
siltakabtageniautoleuseeli (CAR+ elinkykyiset T-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisperäisiä soluja.

Autologiset ihmisen T-solut, jotka on geenimuokattu *ex vivo* BCMA:a tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodaavalla lentivirusvektorilla.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Cryostor CS5 (sisältää dimetyylisulfoksidia).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio
30 ml tai 70 ml soludispersiota/pussi
Ks. eräkohtaiset tiedot.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa sädetää.
Leukosyyttejä poistavaa suodatinta EI SAA käyttää.
Ei saa ravistaa.
Älä säilytä kylmässä.
Tunnista valmiste ja sen aiottu saaja asianmukaisesti.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta pakastettuna ($\leq -120\text{ °C}$) nestetyypen höyryfaasissa.
Ei saa sulattaa ennen kuin lääkevalmiste aiotaan käyttää.
Ei saa jäättyä uudelleen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääke tai jätemateriaali on hävitettävä ihmisperäisen jätemateriaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1648/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Lot
Potilaan nimi:
Potilaan syntymäaika:
SEC:
Pussin tunniste:
Tilauksen tunniste:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INFUUSIOPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ solua infuusioneste, dispersio
siltakabtageniautoleuseeli (CAR+ elinkykyiset T-solut)
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Lot
Potilaan nimi:
Potilaan syntymäaika:
SEC:
Pussin tunniste:
Tilauksen tunniste:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 ml tai 70 ml soludispersiota/pussi.
Ks. eräkohtaiset tiedot.

6. MUUTA

Vain autologiseen käyttöön.
Varmista potilaan henkilötiedot

YHDEN POTILAAN KUNKIN VALMISTETOIMITUKSEN ERÄTIEDOISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ solua infuusioneste, dispersio
siltakabtageniautoleuseeli (CAR+ elinkykyiset T-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologiset ihmisen T-solut, jotka on geenimuokattu *ex vivo* BCMA:a tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodaavalla lentivirusvektorilla.
Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisperäisiä soluja.

3. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

| Eränumero (Lot) | Pussin tunniste | Potilaan paino (kg) | Kokonaistilavuus (ml) | Annos per pussi |
|-----------------|-----------------|---------------------|-----------------------|-----------------|
| | | | | |

Yksi alumiininen kryosäiliö sisältää yhden yksilöllisesti pakatun steriilin infuusiopussin.

4. LÄÄKEVALMISTEANNOS

Tavoiteannos on $0,75 \times 10^6$ CAR-positiivisia elinkykyisiä T-soluja painokiloa (kg) kohden (enintään 1×10^8 CAR-positiivisia elinkykyisiä T-soluja).

Enintään 100 kg:n painoiset potilaat: $0,5-1 \times 10^6$ CAR-positiivisia elinkykyisiä T-soluja painokiloa (kg) kohden.

Yli 100 kg:n painoiset potilaat: $0,5-1 \times 10^8$ CAR-positiivisia elinkykyisiä T-soluja (annostus ei perustu painoon).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

6. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

SÄILYTÄ TÄMÄ ASIAKIRJA JA PIDÄ SE SAATAVILLA, KUN CARVYKTI-VALMISTE VALMISTELLAAN ANTOA VARTEN

Vain autologiseen käyttöön.

Ei saa sädetä.

Leukosyyttejä poistavaa suodatinta EI SAA käyttää.

Ei saa ravistaa.

Älä säilytä kylmässä.

Tunnista valmiste ja sen aiottu saaja asianmukaisesti.

7. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta pakastettuna (≤ -120 °C). Pidä infuusiopussi alumiinisessa kryosäiliössä sulatus- ja antoajankohtaan saakka. Aseta infuusiopussi suljettavaan muovipussiin ennen sulatusta. Avaa pussin sinetti vasta sulatuksen jälkeen. Sulatettu valmiste ei saa jäättyä uudelleen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ JA MUUT ERÄKOHTAISET TIEDOT

| | |
|-----------------------------|-------------|
| Valmistaja: | |
| Valmistuspäivämäärä: | |
| Viimeinen käyttöpäivämäärä: | PP/KKK/VVVV |

9. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääke tai jätemateriaali on hävitettävä ihmisperäisen jätemateriaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

10. LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT**POTILAAN TIEDOT**

Potilaan nimi:

Potilaan syntymäaika:

SEC:

Tilauksen tunniste:

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1648/001

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ solua infuusioneste, dispersio siltakabtageniautoleuseeli (CAR+ elinkykyiset T-solut)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle potilaskortin, jossa on tärkeitä CARVYKTI-hoidon turvallisuutta koskevia tietoja. Lue potilaskortti huolellisesti ja noudata siinä annettuja ohjeita.
- Pidä potilaskortti aina mukana, ja näytä sitä aina sinua hoitavalle lääkärille tai sairaanhoitajalle, jonka vastaanotolla käytät tai jos joudut sairaalahoitoon.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä CARVYKTI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan CARVYKTI-valmistetta
3. Miten CARVYKTI-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CARVYKTI-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä CARVYKTI on ja mihin sitä käytetään

- CARVYKTI on tietyn tyyppinen lääke, jota kutsutaan soluhoidoksi geenimuokatuilla soluilla, jotka valmistetaan nimenomaisesti sinulle omista veren valkosoluistasi eli T-soluista.
- CARVYKTI-valmistetta käytetään aikuisille potilaille multippeli myelooma -nimisen luuydinsyövän hoitoon. Sitä annetaan, kun vähintään kolmesta muunlaisesta hoidosta ei ole todettu hyötyä.

Miten CARVYKTI toimii

- Sinulta otettuja veren valkosoluja muokataan laboratoriossa siten, että niihin lisätään perintöainesta (geeni), jonka avulla solut tuottavat kimeeriseksi antigeenireseptoriksi (CAR) kutsuttua valkuaisainetta.
- CAR-valkuaisaine voi kiinnittyä tiettyyn valkuaisaineeseen myeloomasolujen pinnalla, jolloin elimistösi olevat veren valkosolut tunnistavat myeloomasolut ja hyökkäävät niitä vastaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan CARVYKTI-valmistetta

Sinulle ei saa antaa CARVYKTI-valmistetta

- jos olet allerginen tämän lääkkeen jollekin aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen jollekin sellaisen lääkkeen aineelle, jota sinulle annetaan ennen CARVYKTI-hoitoa veren valkosolujen määrän vähentämiseksi (lymfodepletiivistä esihoitoa) (ks. myös kohta 3 Miten CARVYKTI-valmistetta annetaan).

Jos epäilet, että voit olla allerginen, kysy neuvoa lääkäriltä.

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille ennen kuin sinulle annetaan CARVYKTI-valmistetta, jos sinulla on

- parhaillaan tai aiemmin ollut hermoston häiriöitä, kuten kohtauksia, aivohalvaus, ilmaantunut muistamattomuutta tai sen pahenemista
- keuhkojen, sydämen tai verenpaineen (matala tai kohonnut) häiriöitä
- maksa- tai munuaisvaivoja
- käänteishyljinnän oireita tai löydöksiä. Käänteishyljinnässä siirretyt solut hyökkäävät elimistöäsi vastaan ja aiheuttavat oireita, kuten ihottumaa, pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja veriulosteita.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole siitä varma), keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan CARVYKTI-valmistetta.

Laboratoriokokeet ja tutkimukset

Ennen CARVYKTI-valmisteen antamista lääkäri

- tarkistaa verisolun määrän veressäsi
- tutkii keuhkot, sydämen ja verenpaineen
- tutkii infektion merkit, ja todettu infektio hoidetaan ennen CARVYKTI-hoidon antamista
- tarkistaa, eteneekö syöpä parhaillaan
- tutkii hepatiitti B-, hepatiitti C- ja HIV-infektion
- tarkistaa, oletko saanut jonkin rokotuksen edeltävien 6 viikon aikana tai onko sinulle jokin rokotus suunnitteilla seuraavien muutaman kuukauden aikana.

CARVYKTI-hoidon jälkeen lääkäri

- tarkistaa veriarvot säännöllisin väliajoin, sillä verisolujen tai veren muiden komponenttien määrä voi vähentyä.

Kerro lääkärille heti, jos sinulle ilmaantuu kuumetta, vilunväristyksiä tai muita infektion oireita tai merkkejä, olet väsynyt tai sinulle ilmaantuu mustelmia tai verenvuotoja.

Tarkkaile vakavia haittavaikutuksia

Vakavista haittavaikutuksista on kerrottava heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, sillä ne voivat vaatia välitöntä lääkärinhoitoa. Ks. kohta 4 Vakavat haittavaikutukset.

Lapset ja nuoret

CARVYKTI-valmistetta ei saa antaa lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, sillä lääkettä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä eikä tiedetä, onko se turvallinen ja tehokas.

Muut lääkevalmisteet ja CARVYKTI

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle ennen kuin sinulle annetaan CARVYKTI-valmistetta, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle etenkin, jos käytät

- muita immuunijärjestelmää heikentäviä lääkkeitä, kuten kortikosteroideja.

Tällaiset lääkkeet voivat vaikuttaa CARVYKTI-hoidon tehoon.

Rokotteet ja CARVYKTI

Sinulle ei saa antaa tiettyjä rokotteita, joita kutsutaan eläviksi rokotteiksi

- valmisteltaessa elimistöäsi CARVYKTI-valmisteen sisältämiä soluja varten lyhyellä solunsalpaajahoitajaksolla hoitoa edeltävien 6 viikon aikana (tätä kutsutaan lymfodepletiiviseksi solunsalpaajahoidoksi)
- immuunijärjestelmäsi toipuessa CARVYKTI-hoidon jälkeen.

Jos tarvitset jonkin rokotuksen, keskustele siitä lääkärin kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä, sillä

- CARVYKTI-valmisteen vaikutuksia raskaana oleviin tai imettäviin naisiin ei tunneta

- CARVYKTI voi vahingoittaa sikiötä tai imetettävää lasta.

Jos olet raskaana tai epäilet CARVYKTI-hoidon jälkeen olevasi raskaana, kerro siitä heti lääkärille.

Sinun on tehtävä raskaustesti ennen kuin hoito alkaa. CARVYKTI-hoito voidaan antaa vain, jos testitulokset osoittavat, että et ole raskaana.

Jos olet saanut CARVYKTI-hoitoa, keskustele raskautta koskevista suunnitelmistasi lääkärin kanssa.

Ajaminen ja työkalujen tai koneiden käyttö

CARVYKTI voi vaikuttaa huomattavasti ajokykyyn tai kykyyn käyttää työkaluja tai koneita, sillä siitä voi aiheutua haittavaikutuksina

- väsymystä
- tasapainon ja koordinaatiokyvyn häiriöitä
- sekavuutta, heikotusta tai huimausta.

Älä aja moottoriajoneuvoa äläkä käytä työkaluja tai koneita vähintään 8 viikkoon CARVYKTI-hoidon jälkeen tai jos tällaiset oireet uusiutuvat.

CARVYKTI sisältää dimetyylisulfoksidia (DMSO) ja kanamysiiniä

Tämä lääke sisältää dimetyylisulfoksidia (pakastettujen solujen säilytysaine) ja voi sisältää kanamysiinijäämiä (kanamysiini on aminoglykosidiantibiootti), joista kumpikin voi aiheuttaa allergisia reaktioita. Lääkäri seuraa voitiasi mahdollisten allergisten reaktioiden oireiden varalta.

3. Miten CARVYKTI-valmistetta annetaan

CARVYKTI-hoidon antaa aina terveydenhoidon ammattilainen ammattitaitoisessa hoitoyksikössä.

CARVYKTI-valmisteen valmistus omista valkosoluistasi

CARVYKTI valmistetaan omista veren valkosoluistasi. Sinulta kerätään veren valkosoluja lääkkeen valmistamista varten.

- Lääkäri ottaa verta laskimoon asetetun katetrin (letkun) avulla.
- Verestä erotetaan osa veren valkosoluista ja loput verestä palautetaan laskimoon. Tämän menetelmän nimi on leukafereesi.
- Prosessi voi kestää 3–6 tuntia, ja se voi olla tarpeen tehdä uudelleen.
- Veren valkosolut lähetetään valmistuspaikkaan, jossa niitä muokataan CARVYKTI-valmisteen valmistamiseksi. Valmistusprosessi kestää noin 4 viikkoa.
- CARVYKTI-valmisteen valmistamisen aikana voit saada muita lääkkeitä multipppelin myelooman hoitoon, jotta se ei pahene.

Ennen CARVYKTI-hoitoa annettavat lääkkeet

Muutamaa päivää ennen saat hoitoa, jota kutsutaan nimellä lymfodepletiivinen hoito, jolla elimistösi valmistellaan CARVYKTI-hoitoa varten. Tämä hoito vähentää valkosolujen määrää veressä, jotta CARVYKTI-valmisteen sisältämät geenimuokatut valkosolut voivat lisääntyä, kun ne on palautettu elimistöösi.

30–60 minuuttia ennen sinulle voidaan antaa muita lääkkeitä. Tällaisia lääkkeitä voivat olla

- antihistamiinilääkkeet allergisiin reaktioihin, kuten difenhydramiini
- kuumelääkkeet, kuten parasetamoli.

Lääkäri tai sairaanhoitaja tarkistaa huolellisesti, että sinulle annettava CARVYKTI-hoito on valmistettu omista valkosoluistasi.

Miten CARVYKTI-hoito annetaan

CARVYKTI on kertahoito. Sitä ei anneta enää uudelleen.

- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa CARVYKTI-valmisteen tiputuksena laskimoon. Tätä kutsutaan laskimonsisäiseksi infuusioksi, ja se kestää tavallisesti alle 60 minuuttia. CARVYKTI on geenimuokattuja omia veren valkosolujasi.

- CARVYKTI-valmistetta käsittelevä terveydenhuollon ammattilainen tekee asianmukaiset varotoimet tartuntatautien siirtymismahdollisuuden estämiseksi.
- He myös puhdistavat ja hävittävät CARVYKTI-valmisteen kanssa kosketuksissa olleet materiaalit paikallisten ohjeistojen mukaisesti.

CARVYKTI-hoidon jälkeen

- Sinun on pysyttävä sinua hoitaneen sairaalan lähiseudulla vähintään 4 viikon ajan CARVYKTI-hoidon jälkeen.
 - Sinun on käytävä sairaalassa päivittäin vähintään 14 päivän ajan CARVYKTI-hoidon jälkeen, jotta lääkäri voi tarkistaa, tehoako hoito ja jotta saat hoitoa mahdollisiin haittavaikutuksiin. Jos sinulle kehittyy vakavia haittavaikutuksia, sinun voi olla tarpeen jäädä sairaalaan, kunnes haittavaikutukset on saatu hallintaan ja sinut on turvallista kotiuttaa.
 - Jos sinulta jää vastaanottokäynti väliin, soita lääkärille tai ammattitaitoiseen hoitoyksikköön mahdollisimman pian uuden vastaanottoajan sopimiseksi.
- Sinua pyydetään liittymään rekisteriin vähintään 15 vuodeksi, jotta terveyttäsi seurataan ja CARVYKTI-hoidon pitkäaikaisvaikutuksista saadaan tarkempaa tietoa.
- Veressä oleva CARVYKTI voi aiheuttaa sen, että jotkut kaupalliset HIV-testit antavat virheellisen HIV-positiivisen tuloksen, vaikka saattaisit olla HIV-negatiivinen.
- Älä luovuta verta, elimiä, kudoksia tai soluja siirtoa varten CARVYKTI-hoidon jälkeen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. CARVYKTI voi aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka voivat olla vakavia tai henkeä uhkaavia.

Vakavat haittavaikutukset

Hakeudu heti lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu seuraavia vakavia haittavaikutuksia, sillä ne voivat olla vaikea-asteisia ja johtaa kuolemaan.

- Vakava immuunireaktio nimeltään sytokiinioireyhtymä, jonka oireita ovat mm.

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä):

- vilunväristykset, kuume (38 °C tai korkeampi)
- nopea sydämen syke, hengitysvaikeudet
- matala verenpaine, josta saattaa aiheutua huimausta tai pyörrytystä.

- Vaikutukset hermostoon, joiden oireita voi ilmetä päivien tai viikkojen kuluttua infuusiosta ja jotka voivat ilmetä vaivihkaa. Jotkut näistä oireista voivat olla merkki vakavasta immuunireaktiosta nimeltään ICANS-oireyhtymä tai ne voivat olla parkinsonismin oireita ja löydöksiä.

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä):

- sekavuuden tunne
- heikentynyt vireystila, ajan ja paikan tajun häviäminen (desorientaatio), ahdistuneisuus, muistamattomuus
- puheen vaikeus tai puheen puuroutuminen
- hitaat liikkeet, käsialan muutokset.

Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä):

- koordinaatiokyvyn häviäminen, vaikutukset liikkeisiin ja tasapainoon
- vaikeus lukea, kirjoittaa ja ymmärtää sanoja

- persoonallisuuden muutokset, joita voivat olla vähentynyt puheliaisuus, aktiviteetteihin kohdistuvan kiinnostuksen häviäminen ja vähentyneet kasvojen ilmeet.
- CARVYKTI voi lisätä henkeä uhkaavien infektioiden riskiä, ja tällaiset infektiot voivat johtaa kuolemaan.

Jos huomaat jonkin edellä mainituista haittavaikutuksista, hakeudu heti lääkäriin.

Muut haittavaikutukset

Muut haittavaikutukset luetellaan jäljempänä. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulle ilmaantuu tällaisia haittavaikutuksia.

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä):

- nenän, sivuonteloiden tai nielun infektio (nuhakuume)
- bakteeri-infektio
- yskä, hengenahdistus
- päänsärky
- kipu, mukaan lukien lihas- ja nivelkipu
- mahakipu
- nesteen elimistöön kertymisestä aiheutuva turvotus
- voimakas väsymyksen tunne
- pahoinvointi, heikentynyt ruokahalu, ummetus, oksentelu, ripuli
- liikkumisvaikeudet, mukaan lukien lihasspasmit, lihasten kireys
- hermovaurio, josta voi aiheutua kihelmöintiä, tunnottomuutta, kipua tai kiputunteiden häviäminen
- immunoglobuliineiksi kutsuttujen vasta-aineiden pieni pitoisuus, joka voi altistaa infektioille
- veren pieni happipitoisuus, josta aiheutuu hengenahdistusta, yskää, päänsärkyä ja sekavuutta
- verenpaineen nousu
- poikkeavuudet verikokeissa:
 - veren valkosolujen (mukaan lukien neutrofiilien ja lymfosyyttien) vähyys, johon voi liittyä infektio ja kuumetta
 - verihiutaleiden (veren hyytymiseen osallistuvia soluja) ja veren punasolujen vähyys
 - kalsiumin, natriumin, kaliumin, magnesiumin ja fosfaatin pieni pitoisuus veressä
 - valkuaisaine albumiinin pieni pitoisuus veressä
 - valkuaisaine fibrinogeenin pieni pitoisuus veressä, minkä vuoksi veren hyytyminen vaikeutuu
 - valkuaisaine ferritiinin suurentunut pitoisuus veressä
 - alkalisen fosfaasi-, laktaattidehydrogenaasi-, gammaglutamyyli transferaasi- ja transaminaasientsyymien suurentunut pitoisuus veressä.

Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä):

- keuhkokuume (keuhkoinfektio)
- virusinfektio
- sieni-infektio
- koko elimistön vaikea-asteinen infektio (sepsis)
- tiettyntyyppisen herpesviruksen (sytomegalovirus) aiheuttama infektio
- munuaisten vajaatoiminta
- sydämen rytmihäiriöt
- verenvuoto, joka voi olla vaikea-asteista
- verisoluihin vaikuttava vakava immuunireaktio, josta voi aiheutua maksan ja pernan laajentuma ja jota kutsutaan nimellä hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi

- lihasvapina
- univaikeudet
- hermovauriosta aiheutuva lievä lihasten heikkous
- vaikea-asteinen sekavuus

- käsien ja jalkaterien kihelmöinti, tunnottomuus ja kipu, kävelyvaikeudet, säärtien ja/tai käsivarsien heikkous ja hengitysvaikeudet
- kasvojen tunnottomuus, kasvojen ja silmien lihasten liikuttamisvaikeudet

- veren suuri bilirubiinipitoisuus
- veritulppa
- ihottuma
- valkuaisaine C-reaktiivisen proteiinin pitoisuuden suureneminen veressä, mikä voi osoittaa infektion tai tulehduksen.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin edellä luetelluista haittavaikutuksista. Älä yritä hoitaa oireitasi itse muilla lääkkeillä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V [luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän](#) kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. CARVYKTI-valmisteen säilyttäminen

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain lääkäreille.

Älä käytä tätä lääkettä säiliön etiketissä ja infuusiopussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Säilytä pakastettuna nestetyypen höyryfaasissa ($\leq -120\text{ °C}$), kunnes lääkevalmiste sulatetaan käyttöä varten.

Ei saa jäätä uudelleen.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä CARVYKTI sisältää

Vaikuttava aine on siltakabtageniautoleuseeli.

Yksi CARVYKTI-infuusiopussi sisältää siltakabtageniautoleuseelisoludispersiota määrän, joka sisältää $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ CAR-positiivisia elinkykyisiä T-soluja suspendoituna kryosäilytysliuokseen.

Infuusiopussi sisältää 30 ml tai 70 ml infuusionestettä, dispersiota.

Muut aineet ovat liuos (Cryostor CS5) pakastettujen solujen säilyttämiseen (ks. kohta 2 CARVYKTI sisältää dimetyylisulfoksidia (DSMO) ja kanamysiiniä).

Tämä lääke sisältää geenimuokattuja ihmisen soluja.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

CARVYKTI on 30 ml tai 70 ml väritöntä tai valkoista (käsittää valkoisen, keltaisen ja pinkin vivahteet) soluja sisältävää infuusionestettä, dispersiota. Se toimitetaan joko 50 ml:n (30 ml

infuusionestettä) tai 250 ml:n (70 ml infuusionestettä) infuusiopussissa yksittäispakattuna alumiiniseen kryosäiliöön.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV.

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

CARVYKTI-valmistetta ei saa sädettää, sillä sädetys voi inaktivoida lääkevalmisteeseen.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varoimet

Hoitoyksikössä CARVYKTI pitää kuljettaa suljetuissa, hajoamattomissa ja vuotamattomissa säiliöissä.

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. CARVYKTI-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä suojakäsineitä, suojavaatetusta ja suojalaseja) mahdollisten tartuntatautien välttämiseksi.

CARVYKTI on pidettävä ≤ -120 °C:ssa koko ajan siihen saakka, kunnes pussin sisältö sulatetaan infuusiota varten.

Valmistelu ennen antoa

CARVYKTI-valmisteen sulatus ja infuusio pitää koordinoita. Infuusion ajankohta pitää varmistaa etukäteen, ja sulatuksen aloittamisaika on ajoitettava siten, että CARVYKTI on saatavissa infuusiota varten, kun potilas on valmiina. Lääkevalmiste pitää antaa välittömästi sulatuksen jälkeen, ja infuusio pitää saattaa loppuun 2,5 tunnin kuluessa sulatuksesta.

- Ennen CARVYKTI-valmisteen valmistelua on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa CARVYKTI-kryosäiliöön ja erätietoihin merkittyjä potilaan tunnistetietoja. CARVYKTI-infusiopussia ei pidä ottaa kryosäiliöstä, jos sen potilaskohtaiset tiedot eivät vastaa hoidettavan potilaan tietoja.
- Kun potilaan henkilöllisyys on varmistettu, CARVYKTI-infusiopussi otetaan kryosäiliöstä.
- Infusiopussi on ennen sulatusta tarkistettava murtumien ja halkeamien varalta. Jos pussi ei ole täysin ehjä, älä käytä valmistetta, vaan ota yhteyttä **Janssen Cilag International NV**:hen.

Sulatus

- Ennen sulatusta infusiopussi asetetaan suljettavaan muovipussiin.
- Sulata CARVYKTI 37 °C \pm 2 °C:ssa joko vesihauteessa tai kuivasulatuslaitteessa, kunnes infusiopussissa ei näy enää jäätä. Sulatuksen kokonaiskesto (sulatuksen aloittamisesta sulatuksen loppuun) saa olla enintään 15 minuuttia.
- Infusiopussi poistetaan suljettavasta muovipussista ja pyyhitään kuivaksi. Infusiopussin sisältöä sekoitetaan varovasti paakkuuntuneen soluaineksen hajottamiseksi. Jos valmisteesta näkyy solupaakkuuntumia, infusiopussin sisällön varovaisista sekoittamista jatketaan. Pienten soluainespaakkujen pitäisi hajota varovaisella manuaalisella sekoituksella. CARVYKTI-valmistetta ei saa esisuodattaa toiseen astiaan, pestä, sentrifugoida eikä suspendoida muuhun elatusaineeseen ennen infuusiota.
- Sulatettua lääkevalmistetta ei saa jäädyttää uudelleen eikä säilyttää kylmässä.

Antotapa

- CARVYKTI on tarkoitettu vain autologiseen kertakäyttöön.
- Ennen infuusiota ja toipumisjakson aikana on varmistettava, että saatavilla on tosilitsumabia sekä ensiapuvälineet. Poikkeuksellisissa tilanteissa, jossa tosilitsumabia ei ole Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön vuoksi saatavissa, hoitopaikassa on oltava tosilitsumabin sijaan käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia menetelmiä sytokiinioreyhtymän hoitoon.
- Varmista, että potilaan henkilöllisyys vastaa CARVYKTI-infusiopussiin ja erätietoihin merkittyjä potilaan tunnistetietoja. Älä infusoi CARVYKTI-valmistetta, jos valmisteen potilaskohtaiset tiedot eivät vastaa hoidettavan potilaan tietoja.
- CARVYKTI-infusiopussin koko sisältö pitää antaa huoneenlämmössä (20 – 25 °C) infuusiona laskimoon 2,5 tunnin kuluessa sulatuksesta infuusiolaitteistolla, jossa on kiinteä (in-line) suodatin. Infuusion kesto on tavallisesti alle 60 minuuttia.
- Leukosyyttejä poistavaa suodatinta EI SAA käyttää.
- Sekoita pussin sisältöä varovasti CARVYKTI-infuusion aikana solupaakkujen hajottamiseksi.
- Kun pussin koko sisältö on infusoitu, huuhtelee infuusioputken ja kiinteä (in-line) suodatin 9 mg/ml ($0,9$ %) natriumkloridi-injektionesteellä. Näin varmistetaan, että kaikki lääkevalmiste on annettu.

Lääkevalmisteen hävittämistä koskevat varotoimet

Käyttämättä jäänyttä lääkevalmistetta ja kaikkia CARVYKTI-valmisteen kanssa kosketuksissa olleita materiaaleja (kiinteää ja nestemäistä jätettä) on käsiteltävä ja ne on hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisenä jätteenä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Toimenpiteet tahattoman altistuksen yhteydessä

Tahattoman altistuksen tapahtuessa on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. CARVYKTI-valmisteen kanssa mahdollisesti kosketuksiin joutuneet työtasot ja materiaalit on puhdistettava asianmukaisella desinfiointiaineella.