

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

CARVYKTI  $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$  stanica disperzija za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### 2.1 Opći opis

CARVYKTI (ciltakaptagen autoleucel) je genetički modificiran autologni stanični lijek koji sadrži T-stanice transducirane *ex vivo* lentivirusnim vektorom nesposobnim za replikaciju koji kodira kimerični antigenski receptor (engl. *chimeric antigen receptor*, CAR) usmjeren na antigen sazrijevanja B-stanica (engl. *anti-B cell maturation antigen*, BCMA), a koji se sastoji od dva protutijela s jednom domenom koja su povezana s kostimulacijskom domenom 4-1BB i signalnom domenom CD3-zeta.

### 2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedna infuzijska vrećica lijeka CARVYKTI specifična za bolesnika sadrži ciltakaptagen autoleucel, autologne T-stanice genetički modificirane tako da eksprimiraju kimerični antigenski receptor za BCMA (CAR-pozitivne vijabilne T-stanice) u koncentraciji koja se može razlikovati od serije do serije (vidjeti dio 4.2). Lijek se pakira u jednu infuzijsku vrećicu koja sadrži disperziju stanica za infuziju s  $3,2 \times 10^6$  do  $1 \times 10^8$  CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica suspendiranih u otopini za kriopohranu.

Jedna infuzijska vrećica sadrži 30 ml ili 70 ml disperzije za infuziju.

Stanični sastav i konačan broj stanica ovise o tjelesnoj težini bolesnika i mogu se razlikovati između pojedinih serija lijeka za određenog bolesnika. Osim T-stanica, mogu biti prisutne i prirodno ubilačke (engl. *natural killer*, NK) stanice.

Kvantitativni podaci o lijeku, uključujući ukupnu koncentraciju vijabilnih stanica, volumen disperzije i ukupan broj CAR+ stanica po vrećici te isporučenu dozu, navedeni su u Listu s informacijama o seriji priloženom uz kriogenu kasetu (kutiju) koja se koristi za prijevoz lijeka CARVYKTI.

#### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna doza lijeka CARVYKTI sadrži 0,05 ml dimetilsulfoksida (DMSO) po ml i rezidualni kanamicin (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za infuziju

Bezbojna do bijela disperzija, uključujući različite nijanse bijele, žute i ružičaste boje.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

CARVYKTI je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom koji su primili najmanje tri prethodne terapije, uključujući imunomodulacijski lijek,

inhibitor proteasoma i protutijelo na CD38, a kod kojih je došlo do progresije bolesti tijekom zadnje terapije.

## 4.2 Doziranje i način primjene

CARVYKTI se mora primjenjivati u kvalificiranom centru za liječenje.

Liječenje mora započeti pod vodstvom i nadzorom zdravstvenog radnika koji ima iskustva u liječenju hematoloških zloćudnih bolesti i koji je obučan za primjenu lijeka CARVYKTI i zbrinjavanje bolesnika koji se njime liječe.

Prije infuzije kvalificirani centar za liječenje mora imati na raspolaganju najmanje 1 dozu tocilizumaba za primjenu u slučaju sindroma otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS) te pristup dodatnoj dozi unutar 8 sati od svake prethodne doze (vidjeti dio 4.4). U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan radi nestašice koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, prije infuzije moraju biti dostupne odgovarajuće zamjenske mjere za liječenje CRS-a umjesto tocilizumaba.

Prije infuzije i tijekom razdoblja oporavka mora biti dostupna i oprema za hitne slučajeve.

### Doziranje

CARVYKTI je namijenjen za autolognu upotrebu (vidjeti dio 4.4).

Liječenje se sastoji od jedne doze za infuziju koja sadrži disperziju CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica u jednoj infuzijskoj vrećici.

Ciljna doza iznosi  $0,75 \times 10^6$  CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica/kg tjelesne težine (ne prelazeći  $1 \times 10^8$  CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica).

Bolesnici sa 100 kg i manje:  $0,5 - 1 \times 10^6$  CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica/kg tjelesne težine.  
Bolesnici iznad 100 kg:  $0,5 - 1 \times 10^8$  CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica (ne temelji se na težini).

Vidjeti priloženi List s informacijama o seriji (od engl. *Lot information sheet*, LIS) za dodatne informacije koje se odnose na dozu.

### *Premošćujuća terapija*

Prije infuzije lijeka CARVYKTI treba razmotriti premošćujuću terapiju prema odabiru nadležnog liječnika radi smanjenja tumorskog opterećenja ili stabilizacije bolesti (vidjeti dio 4.4).

### *Prije liječenja (protokol za limfocitnu depleciju)*

Primjena protokola za limfocitnu depleciju mora se odgoditi ako bolesnik ima ozbiljne nuspojave uzrokovane prethodnim premošćujućim terapijama (uključujući klinički značajnu aktivnu infekciju, srčanu toksičnost i plućnu toksičnost) (vidjeti dio 5.1).

Prije početka primjene protokola za limfocitnu depleciju potrebno je potvrditi dostupnost lijeka CARVYKTI.

Protokol za limfocitnu depleciju, koji se sastoji od ciklofosfamida u intravenskoj dozi od  $300 \text{ mg/m}^2$  i fludarabina u intravenskoj dozi od  $30 \text{ mg/m}^2$ , treba primjenjivati svakodnevno tijekom 3 dana. Infuziju lijeka CARVYKTI treba primijeniti 5 - 7 dana nakon početka primjene protokola za limfocitnu depleciju. Ako je za ublažavanje toksičnosti uzrokovanih protokolom za limfocitnu depleciju do 1. ili nižeg stupnja težine potrebno više od 14 dana, zbog čega se mora odgoditi primjena lijeka CARVYKTI, protokol za limfocitnu depleciju treba ponovno primijeniti najmanje 21 dan nakon prve doze prvog protokola za limfocitnu depleciju.

Za prilagodbe doze ciklofosfamida i fludarabina vidjeti odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za ciklofosfamid i fludarabin.

### *Premedikacija*

Svim bolesnicima 30 - 60 minuta prije infuzije lijeka CARVYKTI treba primijeniti sljedeću premedikaciju:

- antipiretik (oralnu ili intravensku formulaciju paracetamola u dozi od 650 do 1000 mg)

- antihistaminik (oralnu ili intravensku formulaciju difenhidramina u dozi od 25 do 50 mg ili ekvivalentni lijek)

Profilaktičku primjenu sistemskih kortikosteroida treba izbjegavati jer ona može utjecati na aktivnost lijeka CARVYKTI.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina.

##### *Bolesnici seropozitivni na virus hepatitisa B (HBV), virus hepatitisa C (HCV) ili virus humane imunodeficijencije (HIV)*

Trenutno nema iskustva s proizvodnjom lijeka CARVYKTI za bolesnike s pozitivnim nalazom na HIV, aktivnom HBV infekcijom ili aktivnom HCV infekcijom. Prije prikupljanja stanica za proizvodnju lijeka mora se provesti probir na HBV, HCV, HIV i druge infektivne agense.

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka CARVYKTI u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

CARVYKTI je namijenjen samo za intravensku primjenu.

NE smije se koristiti filtar za leukocitnu depleciju.

##### *Priprema lijeka CARVYKTI za infuziju*

Prije infuzije i tijekom razdoblja oporavka mora se osigurati dostupnost tocilizumaba, ili prikladnih zamjena, u iznimnim slučajevima kada tocilizumab nije dostupan radi nestašice koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, i opreme za hitne slučajeve.

Prije infuzije mora se potvrditi da bolesnikov identitet odgovara jedinstvenim informacijama o bolesniku navedenima na kaseti za kriopohranu, infuzijskoj vrećici i Listu s informacijama o seriji lijeka CARVYKTI (vidjeti dio 4.4).

Lijek se ne smije odmrznuti sve dok ne bude spreman za uporabu. Vrijeme odmrzavanja lijeka CARVYKTI mora biti usklađeno s vremenom infuzije; vrijeme infuzije mora se unaprijed potvrditi te u skladu s time prilagoditi početak odmrzavanja lijeka kako bi CARVYKTI bio dostupan za infuziju kad je bolesnik spreman. Lijek treba primijeniti odmah nakon odmrzavanja, a infuzija se mora dovršiti unutar 2,5 sata od odmrzavanja lijeka.

Za detaljne upute o pripremi, primjeni, mjerama koje treba poduzeti u slučaju nehotičnog izlaganja lijeku i zbrinjavanju lijeka CARVYKTI vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Treba uzeti u obzir i kontraindikacije za primjenu kemoterapije za limfocitnu depleciju i potporne terapije.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Moraju se poštovati zahtjevi za sljedivost naprednih staničnih terapija. Kako bi se osigurala sljedivost, naziv i broj serije lijeka te ime liječenog bolesnika potrebno je čuvati tijekom razdoblja od 30 godina nakon isteka roka valjanosti lijeka.

## Općenito

### *Autologna primjena*

CARVYKTI je namijenjen isključivo za autolognu primjenu i ni u kojim se okolnostima ne smije primijeniti drugim bolesnicima. CARVYKTI se ne smije primijeniti ako se podaci navedeni na označivanju lijeka i u Listu s informacijama o seriji ne podudaraju s bolesnikovim identitetom.

### *Klinička ocjena prije infuzije lijeka CARVYKTI*

Infuziju lijeka CARVYKTI treba odgoditi ako bolesnik ima bilo koje od sljedećih stanja:

- klinički značajnu aktivnu infekciju ili upalne poremećaje,
- nehematološke toksičnosti  $\geq 3$ . stupnja uzrokovane protokolom za limfocitnu depleciju ciklofosamidom i fludarabinom, izuzevši mučninu, povraćanje, proljev ili konstipaciju 3. stupnja. Infuziju lijeka CARVYKTI treba odgoditi sve dok se ti događaji ne ublaže do  $\leq 1$ . stupnja težine.
- aktivnu bolest presatka protiv primatelja.

Bolesnici s aktivnom ili prethodnom značajnom bolešću središnjeg živčanog sustava (SŽS) ili neodgovarajućom bubrežnom, jetrenom, plućnom ili srčanom funkcijom vjerojatno će biti osjetljiviji na posljedice nuspojava opisanih u nastavku te stoga zahtijevaju posebnu pažnju. Ne postoji iskustvo s primjenom lijeka CARVYKTI u bolesnika s mijelomom gdje je uključen središnji živčani sustav, ili s drugim postojećim, klinički značajnim bolestima središnjeg živčanog sustava.

Djelotvornost/sigurnost lijeka CARVYKTI u bolesnika prethodno izloženih drugim anti-BCMA liječenjima nisu poznate.

Postoji ograničeno iskustvo o djelotvornosti/sigurnosti lijeka CARVYKTI u ponovno liječenih bolesnika.

### *Praćenje nakon infuzije*

Bolesnike treba pratiti svakodnevno u kvalificiranoj zdravstvenoj ustanovi tijekom 14 dana nakon infuzije lijeka CARVYKTI, a zatim periodički tijekom dodatna 2 tjedna nakon infuzije kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi CRS-a, neuroloških događaja i drugih toksičnih učinaka (vidjeti dio 4.4).

Bolesnike treba uputiti da ostanu u blizini kvalificirane kliničke ustanove najmanje 4 tjedna nakon infuzije.

### Sindrom otpuštanja citokina

Nakon infuzije lijeka CARVYKTI može se javiti sindrom otpuštanja citokina, uključujući smrtonosne ili po život opasne reakcije.

Gotovi svi su bolesnici nakon infuzije lijeka CARVYKTI imali CRS, koji je u većini slučajeva bio 1. ili 2. stupnja težine (vidjeti dio 4.8). Medijan vremena od infuzije lijeka CARVYKTI (1. dan) do nastupa CRS-a iznosio je 7 dana (raspon: 1 do 12 dana). U približno 90% bolesnika CRS je nastupio nakon 3. dana od primitka infuzije lijeka CARVYKTI.

U gotovo svim slučajevima trajanje CRS-a kretalo se u rasponu od 1 do 15 dana (medijan trajanja: 4 dana), pri čemu je u devedeset posto bolesnika CRS trajao  $\leq 7$  dana.

Klinički znakovi i simptomi CRS-a mogu, između ostaloga, uključivati vrućicu (s tresavicom ili bez nje), zimicu, hipotenziju, hipoksiju i povišene vrijednosti jetrenih enzima. Komplikacije CRS-a koje su potencijalno opasne po život mogu uključivati srčanu disfunkciju, neurološku toksičnost i hemofagocitnu limfocitocitozu (HLH). Bolesnici u kojih se razvije HLH mogu biti izloženi većem riziku od teškog krvarenja. Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova ili simptoma tih događaja, uključujući vrućicu. Faktori rizika za teški CRS uključuju veliko tumorsko opterećenje prije infuzije, aktivnu infekciju i rani nastup vrućice ili perzistentnu vrućicu nakon 24 sata simptomatskog liječenja.

Infuziju lijeka CARVYKTI treba odgoditi ako se u bolesnika još nisu povukle ozbiljne nuspojave prethodnih terapija za limfocitnu depleciju ili premošćujućih terapija (uključujući srčanu toksičnost i plućnu toksičnost) te u slučaju brze progresije bolesti i klinički značajne aktivne infekcije (vidjeti

dio 4.2). Treba provesti odgovarajuće profilaktičke i terapijske mjere za infekcije te osigurati potpuno povlačenje svih aktivnih infekcija prije infuzije lijeka CARVYKTI. Infekcije se mogu javiti i istodobno s CRS-om te povećati rizik od smrtnog ishoda.

Prije infuzije mora se osigurati dostupnost najmanje jedne doze tocilizumaba za primjenu u slučaju CRS-a. Kvalificirani centar za liječenje mora imati pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od svake prethodne doze. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan radi nestašice koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, prije infuzije moraju biti dostupne odgovarajuće zamjenske mjere za liječenje CRS-a umjesto tocilizumaba. Bolesnike treba pratiti svakodnevno u kvalificiranoj zdravstvenoj ustanovi tijekom 14 dana nakon infuzije lijeka CARVYKTI, a zatim periodički tijekom dodatna 2 tjedna nakon infuzije kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi CRS-a.

Bolesnicima treba savjetovati da zatraže hitnu liječničku pomoć ako u bilo kojem trenutku primijete znakove ili simptome CRS-a. Na prvi znak CRS-a treba odmah procijeniti potrebu za hospitalizacijom bolesnika i uvesti potporno liječenje, tocilizumab ili tocilizumab u kombinaciji s kortikosteroidima, kako je opisano u Tablici 1 u nastavku.

U bolesnika s teškim CRS-om ili CRS-om koji ne odgovara na liječenje treba razmotriti procjenu mogućeg HLH-a. U bolesnika s velikim tumorskim opterećenjem prije infuzije, ranim nastupom vrućice ili perzistentnom vrućicom nakon 24 sata treba razmotriti ranu primjenu tocilizumaba. Tijekom CRS-a treba izbjegavati primjenu mijeloidnih faktora rasta, naročito faktora stimulacije kolonija granulocita i makrofaga (engl. *granulocyte macrophage-colony stimulating factor*, GM-CSF). U bolesnika s velikim tumorskim opterećenjem treba razmotriti smanjenje početnog tereta bolesti premošću terapijom prije infuzije lijeka CARVYKTI (vidjeti dio 4.2).

#### *Liječenje sindroma otpuštanja citokina povezanog s lijekom CARVYKTI*

U slučaju sumnje na CRS treba postupiti u skladu s preporukama navedenima u Tablici 1. Po potrebi treba primijeniti potporno liječenje za CRS (koje, između ostaloga, uključuje antipiretike, intravensku nadoknadu tekućina, vazopresore, nadomještanje kisika itd.). Treba razmotriti i provođenje laboratorijskih pretraga radi utvrđivanja diseminirane intravaskularne koagulacije i praćenja hematoloških parametara kao i plućne, srčane, bubrežne i jetrene funkcije. U bolesnika kod kojih se razvije CRS visokog stupnja i HLH koji čak i nakon primjene tocilizumaba i kortikosteroida ostane težak ili opasan po život, može se razmotriti primjena drugih monoklonskih protutijela koja ciljano djeluju na citokine (primjerice, anti-IL1 i/ili anti-TNF $\alpha$  protutijela) ili terapije usmjerene na smanjenje i eliminaciju CAR-T stanica.

Ako se tijekom CRS-a posumnja na istodobnu neurološku toksičnost, potrebno je primijeniti:

- kortikosteroide u skladu s agresivnijom intervencijom na temelju stupnjeva težine CRS-a i neurološke toksičnosti navedenih u Tablicama 1 i 2,
- tocilizumab u skladu sa stupnjem težine CRS-a navedenim u Tablici 1,
- antiepileptike u skladu sa stupnjem neurološke toksičnosti navedenim u Tablici 2.

**Tablica 1: Smjernice za određivanje stupnja težine i liječenje CRS-a**

Stupanj CRS-a <sup>a</sup>	Tocilizumab <sup>b</sup>	Kortikosteroidi <sup>f</sup>
<b>1. stupanj</b> Temperatura $\geq 38$ °C <sup>c</sup>	Može se razmotriti primjena tocilizumaba u intravenskoj (i.v.) dozi od 8 mg/kg tijekom 1 sata (doza ne smije premašiti 800 mg).	N/P

<p><b>2. stupanj</b>  Simptomi zahtijevaju umjerenu intervenciju i odgovaraju na nju.</p> <p>Temperatura <math>\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}</math> i:</p> <p>hipotenzija koja ne zahtijeva primjenu vazopresora i/ili</p> <p>hipoksija koja zahtijeva primjenu kisika putem nosne kanile<sup>e</sup> ili sustava za isporuku kisika ispred bolesnikova lica</p> <p>ili</p> <p>toksični učinci na organe 2. stupnja</p>	<p>Primijeniti tocilizumab u i.v. dozi od 8 mg/kg tijekom 1 sata (doza ne smije premašiti 800 mg).</p> <p>Po potrebi ponoviti primjenu tocilizumaba svakih 8 sati ako bolesnik ne odgovara na primjenu do 1 litre intravenskih tekućina ili pojačano nadomještanje kisika.</p>	<p>Razmotriti primjenu metilprednizolona u i.v. dozi od 1 mg/kg dvaput na dan ili deksametazona (npr. 10 mg i.v. svakih 6 sati).</p>
<p><b>3. stupanj</b>  Simptomi zahtijevaju agresivnu intervenciju i odgovaraju na nju.</p> <p>Temperatura <math>\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}</math> i:</p> <p>hipotenzija koja zahtijeva primjenu jednog vazopresora uz vazopresin ili bez njega i/ili</p> <p>hipoksija koja zahtijeva primjenu kisika putem visokoprotodne nosne kanile<sup>e</sup>, maske za lice, maske sa spremnikom i nepovratnim ventilima ili Venturijeve maske</p> <p>ili</p> <p>toksični učinci na organe 3. stupnja ili transaminitis 4. stupnja</p>	<p>Prema smjernicama za 2. stupanj</p> <p>Ako unutar 24 sata ne nastupi poboljšanje ili ako se bolesnikovo stanje ubrzano pogoršava, ponoviti primjenu tocilizumaba i povećati dozu deksametazona (20 mg i.v. svakih 6 - 12 sati).</p> <p>Ako unutar 24 sata ne nastupi poboljšanje ili ako se bolesnikovo stanje i dalje ubrzano pogoršava, prijeći na metilprednizolon u i.v. dozi od 2 mg/kg svakih 12 sati.</p> <p>Nakon 2 doze tocilizumaba razmotriti primjenu drugih protucitokinskih terapija.<sup>d</sup></p> <p>Ne smije se primijeniti više od 3 doze tocilizumaba unutar 24 sata odnosno više od 4 doze sveukupno.</p>	<p>Primijeniti metilprednizolon u i.v. dozi od 1 mg/kg dvaput na dan ili deksametazon (npr. 10 mg i.v. svakih 6 sati).</p>

<p><b>4. stupanj</b>  Simptomi opasni po život.  Potreba za ventilacijskom potporom i kontinuiranom venovenskom hemodijalizom (engl. <i>continuous veno-venous haemodialysis</i>, CVVHD).</p> <p>Temperatura <math>\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}</math> i:</p> <p>hipotenzija koja zahtijeva primjenu više vazopresora (izuzevši vazopresin) i/ili</p> <p>hipoksija koja zahtijeva primjenu kisika putem uređaja za održavanje pozitivnog tlaka (npr. ventilacijska potpora s kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putovima [engl. <i>continuous positive airway pressure</i>, CPAP], ventilacijska potpora s dvofaznim pozitivnim tlakom u dišnim putovima [engl. <i>bilevel positive airway pressure</i>, BiPAP], intubacija i mehanička ventilacija)</p> <p>ili</p> <p>toksični učinci na organe 4. stupnja (izuzevši transaminitis).</p>	<p>Prema smjernicama za 2. stupanj</p> <p>Nakon 2 doze tocilizumaba razmotriti primjenu drugih protucitokinskih terapija.<sup>d</sup> Ne smije se primijeniti više od 3 doze tocilizumaba unutar 24 sata odnosno više od 4 doze sveukupno.</p> <p>Ako unutar 24 sata ne nastupi poboljšanje, razmotriti primjenu metilprednizolona (1 - 2 g i.v., po potrebi ponavljati svaka 24 sata; postupno smanjivati dozu u skladu s kliničkom indikacijom) ili drugih imunosupresiva (npr. drugih terapija koje djeluju na T-stanice).</p>	<p>Primijeniti deksametazon u i.v. dozi od 20 mg svakih 6 sati.</p>
--	---	---

<sup>a</sup> Na temelju kriterija za određivanje stupnja težine CRS-a Američkog društva za transplantaciju i staničnu terapiju (engl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) iz 2019. (Lee *et al.*, 2019.), izmijenjenih kako bi se uključili toksični učinci na organe.

<sup>b</sup> Za pojedinosti vidjeti informacije o lijeku za tocilizumab. Razmotriti zamjenske mjere (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

<sup>c</sup> Vrućica pripisana CRS-u. Hipotenzija ili hipoksija ne moraju uvijek biti praćene vrućicom jer ona može biti prikrivena intervencijama poput antipiretika ili protucitokinske terapije (npr. tocilizumab ili steroidi). Izostanak vrućice ne utječe na odluku o liječenju CRS-a. U tom se slučaju liječenje CRS-a vodi hipotenzijom i/ili hipoksijom te težim simptomima koji se ne mogu pripisati nijednom drugom uzroku.

<sup>d</sup> Ako CRS ne odgovara na liječenje, može se razmotriti primjena monoklonskih protutijela s ciljanim djelovanjem na citokine (npr. anti-IL1 poput anakinre) u skladu s praksom pojedine zdravstvene ustanove.

<sup>e</sup> Niskoprotočna nosna kanila ima protok  $\leq 6\text{ l/min}$ ; visokoprotočna nosna kanila ima protok  $> 6\text{ l/min}$ .

<sup>f</sup> Nastaviti primjenu kortikosteroida dok se događaj ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja; postupno smanjivati dozu steroida ako ukupna izloženost kortikosteroidima traje dulje od 3 dana.

#### Neurološke toksičnosti

Nakon liječenja lijekom CARVYKTI često se javljaju neurološke toksičnosti, koje mogu biti smrtonosne ili opasne po život (vidjeti dio 4.8). Neurološke toksičnosti uključivale su sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (engl. *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS), toksične učinke na motoričku i neurokognitivnu funkciju sa znakovima i simptomima parkinsonizma, Guillain-Barréov sindrom, periferne neuropatije i parezu moždanih živaca. Bolesnike treba upoznati sa znakovima i simptomima tih neuroloških toksičnosti i upozoriti ih na odgođen nastup nekih od njih. Bolesnike treba uputiti da odmah potraže liječničku pomoć radi daljnje ocjene i liječenja ako u bilo kojem trenutku primijete znakove ili simptome tih neuroloških toksičnosti.



*Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (ICANS)*

U bolesnika koji se liječe lijekom CARVYKTI nakon primjene lijeka može se razviti smrtonosan ili po život opasan ICANS, koji se može javiti prije CRS-a, istodobno s CRS-om, nakon povlačenja CRS-a ili čak u odsutnosti CRS-a. Simptomi su uključivali afaziju, usporen govor, disgrafiju, encefalopatiju, smanjenu razinu svijesti i stanje konfuzije.

U bolesnika s velikim tumorskim opterećenjem treba razmotriti smanjenje početnog tereta bolesti premošćućom terapijom prije infuzije lijeka CARVYKTI, što može smanjiti rizik od razvoja neurološke toksičnosti (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih znakova ili simptoma ICANS-a tijekom četiri tjedna nakon infuzije. Na prvi znak ICANS-a treba odmah ocijeniti potrebu za hospitalizacijom bolesnika i uvesti potporno liječenje kako je opisano u Tablici 2 u nastavku. Rano otkrivanje i agresivno liječenje CRS-a ili ICANS-a mogu biti važni za sprječavanje pojave ili pogoršanja neurološke toksičnosti. Bolesnike treba nastaviti nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma neuroloških toksičnosti i nakon oporavka od CRS-a i/ili ICANS-a.

*Liječenje neurološke toksičnosti povezane s lijekom CARVYKTI*

Na prvi znak neurološke toksičnosti, uključujući ICANS, treba razmotriti neurološku obradu. Potrebno je isključiti druge moguće uzroke neuroloških simptoma. U slučaju teških ili po život opasnih neuroloških toksičnosti treba primijeniti intenzivno liječenje i potpurnu terapiju.

Ako se tijekom neurološke toksičnosti posumnja na istodoban CRS, potrebno je primijeniti:

- kortikosteroide u skladu s agresivnijom intervencijom na temelju stupnjeva težine CRS-a i neurološke toksičnosti navedenih u Tablicama 1 i 2,
- tocilizumab u skladu sa stupnjem težine CRS-a navedenim u Tablici 1,
- antiepileptike u skladu sa stupnjem neurološke toksičnosti navedenim u Tablici 2.

**Tablica 2: Smjernice za liječenje ICANS-a**

<b>Stupanj ICANS-a<sup>a</sup></b>	<b>Kortikosteroidi</b>
<p><b>1. stupanj</b></p> <p>ICE indeks 7 - 9<sup>b</sup></p> <p>ili smanjena razina svijesti: bolesnik se spontano budi.</p>	<p>Razmotriti primjenu deksametazona<sup>c</sup> u i.v. dozi od 10 mg svakih 6 - 12 sati tijekom 2 - 3 dana.</p> <p>Razmotriti primjenu nesedacijskih antiepileptika (npr. levetiracetama) za profilaksu napadaja.</p>
<p><b>2. stupanj</b></p> <p>ICE indeks 3 - 6<sup>b</sup></p> <p>ili smanjena razina svijesti: bolesnik se budi na poziv</p>	<p>Primijeniti deksametazon<sup>c</sup> u i.v. dozi od 10 mg svakih 6 sati tijekom 2 - 3 dana ili dulje u slučaju perzistentnih simptoma.</p> <p>Razmotriti postupno smanjivanje doze steroida ako ukupna izloženost kortikosteroidima traje dulje od 3 dana.</p> <p>Razmotriti primjenu nesedacijskih antiepileptika (npr. levetiracetama) za profilaksu napadaja.</p>
<p><b>3. stupanj</b></p> <p>ICE indeks 0 - 2<sup>b</sup> (ako ICE indeks iznosi 0, ali bolesnik se može probuditi [npr. budnost uz globalnu afaziju] i podvrgnuti ocjeni)</p> <p>ili smanjena razina svijesti: bolesnik se budi samo na taktilni podražaj</p> <p>ili napadaji, uključujući:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bilo kakav klinički napadaj (žarišni ili generalizirani) koji se brzo povlači ili</li> <li>• nekonvulzivne napadaje na EEG-u koji se povlače uz intervenciju</li> </ul> <p>ili povišen intrakranijalni tlak: žarišni/lokalni edem na snimkama živčanog sustava<sup>d</sup></p>	<p>Primijeniti deksametazon<sup>c</sup> u i.v. dozi od 10 mg - 20 mg svakih 6 sati.</p> <p>Ako nakon 48 sati ne nastupi poboljšanje ili ako se neurološka toksičnost pogorša, povećati dozu deksametazona<sup>c</sup> na najmanje 20 mg i.v. svakih 6 sati; postupno smanjivati dozu unutar 7 dana</p> <p>ILI prijeći na visoku dozu metilprednizolona (1 g na dan; po potrebi ponavljati svaka 24 sata; postupno smanjivati dozu u skladu s kliničkom indikacijom).</p> <p>Razmotriti primjenu nesedacijskih antiepileptika (npr. levetiracetama) za profilaksu napadaja.</p>

<p><b>4. stupanj</b></p> <p>ICE indeks 0<sup>b</sup> (bolesnik se ne može probuditi ni podvrgnuti ocjeni ICE indeksa)</p> <p>ili smanjena razna svijesti, koja uključuje jedno od sljedećih stanja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bolesnik se ne budi ili se budi samo na grube ili opetovane taktilne podražaje ili</li> <li>• stupor ili koma</li> </ul> <p>ili napadaji, uključujući:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dugotrajan, po život opasan napadaj (&gt; 5 min) ili</li> <li>• opetovane kliničke napadaje ili električna izbijanja između kojih nema povrata u početno stanje</li> </ul> <p>ili motorički nalazi<sup>c</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• duboka žarišna motorička slabost, kao što su hemipareza ili parapareza</li> </ul> <p>ili povišen intrakranijalni tlak/edem mozga, uz znakove/simptome kao što su:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• difuzni edem mozga na snimkama živčanog sustava ili</li> <li>• položaj decerebracije ili dekortikacije ili</li> <li>• pareza šestog moždanog živca ili</li> <li>• edem papile ili</li> <li>• Cushingova trijada</li> </ul>	<p>Primijeniti deksametazon<sup>e</sup> u i.v. dozi od 10 mg - 20 mg svakih 6 sati.</p> <p>Ako nakon 24 sata ne nastupi poboljšanje ili ako se neurološka toksičnost pogorša, prijeći na visoku dozu metilprednizolona (1 - 2 g na dan; po potrebi ponavljati svaka 24 sata; postupno smanjivati dozu u skladu s kliničkom indikacijom).</p> <p>Razmotriti primjenu nesedacijskih antiepileptika (npr. levetiracetama) za profilaksu napadaja.</p> <p>Ako se sumnja na povišen intrakranijalni tlak/edem mozga, razmotriti hiperventilaciju i hiperosmolarnu terapiju. Primijeniti visoke doze metilprednizolona (1 - 2 g na dan; po potrebi ponavljati svaka 24 sata; postupno smanjivati dozu u skladu s kliničkom indikacijom) i razmotriti savjetovanje s neurologom i/ili neurokirurgom.</p>
---	---

EEG = elektroencefalogram; ICE = encefalopatija povezana s izvršnim stanicama imunskog sustava

Napomena: Stupanj težine ICANS-a i njegovo liječenje određuju se na temelju najtežeg događaja (ICE indeks, razina svijesti, napadaj, motorički nalazi, povišen intrakranijalni tlak/edem mozga) koji se ne može pripisati nijednom drugom uzroku.

<sup>a</sup> ASTCT kriteriji iz 2019. za određivanje stupnja neurološke toksičnosti (Lee *et.al*, 2019.).

<sup>b</sup> Ako se bolesnik može probuditi i podvrgnuti ocjeni ICE indeksa, tu ocjenu treba provesti u skladu s Tablicom 3 u nastavku.

<sup>c</sup> Svi navodi za deksametazon odnose se na primjenu deksametazona ili ekvivalentnog lijeka.

<sup>d</sup> Intrakranijalno krvarenje s popratnim edemom ili bez njega ne smatra se značajkom neurotoksičnosti pa nije obuhvaćeno postupkom određivanja stupnja težine ICANS-a. Njegov se stupanj može odrediti na temelju verzije 5.0 CTCAE kriterija.

<sup>e</sup> Stupnjevi težine tremora i mioklonusa povezanih s terapijama izvršnim stanicama imunskog sustava mogu se odrediti na temelju verzije 5.0 CTCAE kriterija, ali ne utječu na određivanje stupnja ICANS-a.

**Tablica 3: Ocjena encefalopatije povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava**

Alat za encefalopatiju povezanu s izvršnim stanicama imunskog sustava <sup>a</sup>	
	Bodovi
<b>Orijentiranost:</b> bolesnik zna koja je godina i mjesec te u kojem se gradu i bolnici nalazi	4
<b>Imenovanje predmeta:</b> bolesnik može pokazati/imenovati 3 predmeta (npr., pokazati sat, olovku, gumb)	3
<b>Praćenje uputa:</b> (npr., „Pokažite mi 2 prsta ili „Zatvorite oči i isplazite jezik“):	1
<b>Pisanje:</b> bolesnik može napisati standardnu rečenicu	1
<b>Pozornost:</b> bolesnik može brojiti unatrag od 100 po 10 brojeva	1

<sup>a</sup> ICE-Ukupni rezultat:

- Rezultat 10: Nema oštećenja
- Rezultat 7-9: ICANS stupnja 1
- Rezultat 3-6: ICANS stupnja 2
- Rezultat 0-2: ICANS stupnja 3
- Rezultat 0: ako se bolesnik ne može probuditi ni podvrgnuti ocjeni ICE indeksa: ICANS stupnja 4

#### *Toksični učinci na motoričku i neurokognitivnu funkciju sa znakovima i simptomima parkinsonizma*

U ispitivanjima lijeka CARVYKTI prijavljeni su toksični učinci na motoričku i neurokognitivnu funkciju sa znakovima i simptomima parkinsonizma. Opažen je skup simptoma s varijabilnim nastupom koji su obuhvaćali više od jedne domene simptoma, uključujući poremećaje kretanja (npr. mikrografija, tremor, bradikinezija, ukočenost, pogrbljeno držanje, kratki koraci uz povlačenje nogu pri hodu), kognitivne poremećaje (npr. gubitak pamćenja, poremećaj pažnje, konfuzija) i promjene osobnosti (npr. smanjena izražajnost lica, afektivna tupost, hipomimija, apatija), a koji su često nastupali suptilno (npr. mikrografija, afektivna tupost) te su u nekih bolesnika uznapredovali do nesposobnosti za rad ili skrb o sebi. U svih tih bolesnika bila je prisutna kombinacija dvaju ili više faktora, kao što su veliko tumorsko opterećenje na početku ispitivanja (udio plazma stanica u koštanoj srži  $\geq 80\%$  ili razina M-proteina u serumu  $\geq 5$  g/dl ili razina slobodnih lakih lanaca u serumu  $\geq 5000$  mg/l), prethodni CRS 2. ili višeg stupnja, prethodni ICANS i visok stupanj ekspanzije i perzistencije CAR-T stanica. Liječenje levodopom/karbidopom (n=2) nije bilo učinkovito u ublažavanju simptoma u tih bolesnika.

Bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma parkinsonizma koji bi mogli imati odgođen nastup te ih liječiti potpornim terapijama.

#### *Guillain-Barréov sindrom*

Nakon liječenja lijekom CARVYKTI prijavljeni su slučajevi Guillain-Barréova sindroma. Prijavljeni simptomi uključivali su one koji odgovaraju Miller-Fisherovoj varijanti Guillain-Barréova sindroma, motoričku slabost, poremećaje govora i poliradikuloneuritis (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave Guillain-Barréova sindroma. Bolesnike s perifernom neuropatijom treba ocijeniti kako bi se utvrdilo imaju li Guillain-Barréov sindrom. Ovisno o težini toksičnosti treba razmotriti liječenje intravenskim imunoglobulinom (IVIG) i intenziviranje liječenja provedbom plazmafereze.

#### *Periferna neuropatija*

U ispitivanjima lijeka CARVYKTI prijavljeni su slučajevi periferne neuropatije, uključujući senzornu, motoričku ili senzomotoričku neuropatiju.

Bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma perifernih neuropatija. Ovisno o težini i progresiji znakova i simptoma treba razmotriti kratkoročno liječenje sistemskim kortikosteroidima.

### Pareze moždanih živaca

U ispitivanjima lijeka CARVYKTI prijavljeni su slučajevi pareze sedmog, trećeg, petog i šestog moždanog živca, koja je u nekim slučajevima bila obostrana, kao i pogoršanja pareze moždanih živaca nakon prethodnog poboljšanja te periferne neuropatije u bolesnika s parezom moždanih živaca.

Bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma pareza moždanih živaca. Ovisno o težini i progresiji znakova i simptoma treba razmotriti kratkoročno liječenje sistemskim kortikosteroidima.

### Dugotrajne i rekurentne citopenije

Bolesnici mogu imati citopenije nekoliko tjedana nakon kemoterapije za limfocitnu depleciju i infuzije lijeka CARVYKTI pa ih treba liječiti u skladu s lokalnim smjernicama. U ispitivanju MMY2001 gotovo svi bolesnici imali su jednu ili više nuspojava citopenije 3. ili 4. stupnja. U većine je bolesnika medijan vremena od infuzije do prvog nastupa citopenije 3. ili 4. stupnja iznosio manje od dva tjedna, a događaj se u većini slučajeva ublažio do 2. ili nižeg stupnja do 30. dana (vidjeti dio 4.8).

Prije i nakon svake infuzije lijeka CARVYKTI potrebno je napraviti krvnu sliku. U slučaju trombocitopenije treba razmotriti potpuno liječenje transfuzijama. Dugotrajna neutropenija povezana je s povećanim rizikom od infekcije. Mijeloidni faktori rasta, a naročito faktori stimulacije kolonija granulocita i makrofaga, mogu pogoršati simptome CRS-a i ne preporučuju se tijekom prva 3 tjedna nakon primjene lijeka CARVYKTI ili dok se CRS ne povuče.

### Ozbiljne infekcije i febrilna neutropenija

U bolesnika su nakon infuzije lijeka CARVYKTI zabilježene ozbiljne infekcije, uključujući po život opasne i smrtonosne slučajeve (vidjeti dio 4.8).

Prije i tijekom liječenja lijekom CARVYKTI bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma infekcije te ih na odgovarajući način liječiti. Potrebno je primijeniti profilaktičke antimikrobne lijekove u skladu s lokalnim smjernicama. Poznato je da infekcije kompliciraju tijek i liječenje istodobnog CRS-a. Bolesnici s klinički značajnom aktivnom infekcijom ne smiju započeti liječenje lijekom CARVYKTI dok se infekcija ne stavi pod kontrolu.

U slučaju febrilne neutropenije infekciju treba ocijeniti i odgovarajuće liječiti antibioticima širokog spektra, tekućinama i drugim potpornim terapijama u skladu s medicinskom indikacijom.

Bolesnici liječeni lijekom CARVYKTI mogu biti izloženi povećanom riziku od teškog/smrtonosnog oblika bolesti COVID-19. Bolesnike treba savjetovati o važnosti preventivnih mjera.

### Reaktivacija virusa

U bolesnika liječenih lijekovima s ciljanim djelovanjem na B-stanice može doći do reaktivacije HBV-a, koja u nekim slučajevima može uzrokovati fulminantni hepatitis, zatajenje jetre i smrt.

Trenutno nema iskustva s proizvodnjom lijeka CARVYKTI za bolesnike s pozitivnim nalazom na HIV, aktivnom HBV infekcijom ili aktivnom HCV infekcijom. Prije prikupljanja stanica za proizvodnju lijeka mora se provesti probir na HBV, HCV, HIV i druge infektivne agense (vidjeti dio 4.2).

### Hipogamaglobulinemija

U bolesnika liječenih lijekom CARVYKTI može se javiti hipogamaglobulinemija.

Nakon liječenja lijekom CARVYKTI treba pratiti razine imunoglobulina i primijeniti IVIG ako je razina IgG-a < 400 mg/dl. Bolesnike treba liječiti u skladu sa standardnim smjernicama, uključujući antibiotsku ili antivirusnu profilaksu i praćenje zbog moguće infekcije.

### Sekundarne zloćudne bolesti

U bolesnika liječenih lijekom CARVYKTI mogu se razviti sekundarne zloćudne bolesti. Bolesnike treba doživotno pratiti zbog moguće pojave sekundarnih zloćudnih bolesti. Ako se u bolesnika razvije

sekundarna zloćudna bolest, treba se obratiti proizvođaču lijeka radi uputa o bolesnikovim uzorcima koje treba prikupiti za testiranje.

#### Utjecaj na nalaze viroloških testova

Radi ograničenih i kratkih sekvenci identičnih genskih informacija lentivirusnog vektora koji se koristi za proizvodnju lijeka CARVYKTI te HIV-a, neki komercijalno dostupni testovi za otkrivanje nukleinske kiseline HIV-a (NAT) mogu dati lažno pozitivni rezultat.

#### Darivanje krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici liječeni lijekom CARVYKTI ne smiju darovati krv, organe, tkiva ni stanice za presađivanje. Te su informacije navedene u Kartici s upozorenjima za bolesnika, koja se mora dati bolesniku.

#### Preosjetljivost

Kod infuzije lijeka CARVYKTI mogu nastupiti alergijske reakcije. Zbog prisutnosti dimetilsulfoksida (DMSO) ili rezidualnog kanamicina u lijeku CARVYKTI mogu se javiti ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju. Bolesnike treba pomno pratiti tijekom 2 sata nakon infuzije zbog moguće pojave znakova i simptoma teške reakcije te im odmah uvesti odgovarajuće liječenje ovisno o težini reakcije preosjetljivosti.

#### Dugoročno praćenje

Očekuje se da će se bolesnici upisati u registar koji će omogućiti njihovo praćenje radi boljeg razumijevanja dugoročne sigurnosti i djelotvornosti lijeka CARVYKTI.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena posebna ispitivanja farmakokinetičkih ili farmakodinamičkih interakcija lijeka CARVYKTI.

Istodobna primjena lijekova za koje je poznato da inhibiraju funkciju T-stanica nije se formalno ispitivala. Istodobna primjena lijekova za koje je poznato da stimuliraju funkciju T-stanica nije se ispitivala i njezini učinci nisu poznati.

Nekim su bolesnicima u kliničkim ispitivanjima lijeka CARVYKTI za liječenje CRS-a bili potrebni tocilizumab, kortikosteroidi i anakinra. Ekspanzija i perzistencija lijeka CARVYKTI nastavljaju se i nakon primjene tocilizumaba. Bolesnici liječeni tocilizumabom (n=68) imali su 81% veći  $C_{max}$  i 72% veći  $AUC_{0-28d}$  lijeka CARVYKTI u odnosu na bolesnike koji nisu primili tocilizumab (n=29). Bolesnici liječeni kortikosteroidima (n=28) imali su 75% veći  $C_{max}$  i 112% veći  $AUC_{0-28d}$  u odnosu na bolesnike koji nisu primili kortikosteroide (n=69). Nadalje, bolesnici liječeni anakinrom (n=20) imali su 41% veći  $C_{max}$  i 72% veći  $AUC_{0-28d}$  u odnosu na bolesnike koji nisu primili anakinru (n=77).

#### Živa cjepiva

Nije se ispitivala sigurnost cijepljenja živim virusnim cjepivima tijekom ili nakon liječenja lijekom CARVYKTI. Kao mjeru opreza, cijepljenje živim virusnim cjepivima nije preporučeno najmanje 6 tjedana prije početka kemoterapije za limfocitnu depleciju, tijekom liječenja lijekom CARVYKTI i do oporavka imunosnog sustava po završetku liječenja lijekom CARVYKTI.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

U žena reproduktivne dobi treba utvrditi status trudnoće prije početka liječenja lijekom CARVYKTI. Nema dovoljno podataka o izloženosti lijeku CARVYKTI da bi se dale preporuke o trajanju kontracepcije po završetku liječenja.

U kliničkim se ispitivanjima ženama reproduktivne dobi savjetovalo da koriste visokoučinkovitu metodu kontracepcije, a muškarcima koji su imali partnerice reproduktivne dobi ili trudne partnerice da koriste mehaničku metodu kontracepcije tijekom godinu dana nakon liječenja lijekom CARVYKTI.

Za informacije o potrebi za korištenjem kontracepcije u bolesnika koji primaju kemoterapiju za limfocitnu depleciju vidjeti informacije o lijeku za kemoterapiju za limfocitnu depleciju.

#### Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka CARVYKTI u trudnica. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti lijeka CARVYKTI na životinjama. Nije poznato može li se CARVYKTI prenijeti na plod i uzrokovati fetalnu toksičnost.

Stoga se CARVYKTI ne preporučuje za primjenu u trudnica ni žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Trudnice treba upozoriti na moguće rizike za plod. O trudnoći nakon liječenja lijekom CARVYKTI treba razgovarati s nadležnim liječnikom.

Trudnice koje su primile CARVYKTI mogu imati hipogamaglobulinemiju. U novorođenčadi čije su se majke liječile lijekom CARVYKTI treba razmotriti procjenu razina imunoglobulina.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se CARVYKTI u majčino mlijeko. Dojilje treba upozoriti na mogući rizik za dojenče.

Nakon primjene lijeka CARVYKTI odluku o mogućnosti dojenja treba razmotriti s nadležnim liječnikom.

#### Plodnost

Nema podataka o učinku lijeka CARVYKTI na plodnost. U ispitivanjima na životinjama nisu se ocjenjivali učinci lijeka CARVYKTI na plodnost mužjaka i ženki (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

CARVYKTI značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog mogućih neuroloških događaja bolesnici koji primaju CARVYKTI izloženi su riziku od promijenjene ili smanjene razine svijesti ili koordinacije tijekom 8 tjedana nakon infuzije lijeka CARVYKTI (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima treba reći da se suzdrže od vožnje i drugih opasnih aktivnosti, poput upravljanja teškim ili potencijalno opasnim strojevima tijekom tog početnog razdoblja kao i u slučaju pojave novih neuroloških simptoma.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka CARVYKTI ocjenjivala se u 187 odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili infuziju lijeka CARVYKTI u dvama otvorenim kliničkim ispitivanjima: ispitivanju MMY2001 (N=106), koje je uključivalo bolesnike iz glavne kohorte za ispitivanje faze 1b/2 (Sjedinjene Američke Države; n=97) i jedne dodatne kohorte (Japan; n=9), te ispitivanju MMY2003 (n=81).

Najčešće nuspojave ( $\geq 20\%$ ) lijeka CARVYKTI bile su neutropenija (94%), CRS (89%), pireksija (89%), trombocitopenija (74%), anemija (73%), leukopenija (55%), limfopenija (46%), bol u mišićima i kostima (44%), hipotenzija (42%), umor (41%), povišene vrijednosti transaminaza (37%), infekcija gornjih dišnih putova (35%), proljev (30%), hipokalcijemija (27%), mučnina (27%), glavobolja (26%), kašalj (26%), hipofosfatemija (25%), encefalopatija (23%), edem (23%), tahikardija (22%), zimica (22%), smanjen tek (21%) i hipokalijemija (20%).

Ozbiljne nuspojave zabilježene su u 45% bolesnika; ozbiljne nuspojave prijavljene u  $\geq 2\%$  bolesnika bile su CRS (17%), sepsa (6%), ICANS (5%), encefalopatija (5%), neutropenija (5%), pneumonija (4%), febrilna neutropenija (4%), bakterijska infekcija (3%), infekcija gornjih dišnih putova (3%), HLH (3%), trombocitopenija (3%), pareze moždanih živaca (3%), zatajenje bubrega (3%), leukopenija (2%), poremećaj motoričke funkcije (2%), periferna neuropatija (2%), neurotoksičnost (2%), srčane aritmije (2%), dispneja (2%) i hipoksija (2%).

Najčešće ( $\geq 5\%$ ) nehematološke nuspojave  $\geq 3$ . stupnja bile su povišene vrijednosti transaminaza (16%), povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze (8%), hipotenzija (7%), hipofosfatemija (7%), pneumonija (7%), sepsa (7%), pireksija (6%), umor (6%), encefalopatija (5%), poremećaj motoričke funkcije (5%), hipokalcijemija (5%) i hipoksija (5%).

Najčešća ( $\geq 20\%$ ) hematološka odstupanja  $\geq 3$ . stupnja bila su neutropenija (93%), anemija (57%), leukopenija (54%), trombocitopenija (51%) i limfopenija (44%).

#### Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 4 sažeto su prikazane nuspojave koje su se javile u bolesnika liječenih lijekom CARVYKTI. Unutar svake kategorije organskih sustava nuspojave su navedene prema učestalosti, koja se definira kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Kad je to relevantno, unutar svake kategorije učestalosti nuspojave se navode u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 4: Nuspojave u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih lijekom CARVYKTI (N=187)**

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava	Incidencija (%)	
			Svi stupnjevi	$\geq 3$ . stupanj
Infekcije i infestacije	vrlo često	bakterijska infekcija <sup>*#</sup>	11	4
		infekcija gornjih dišnih putova <sup>*</sup>	35	3
	često	sepsa <sup>1#</sup>	9	7
		pneumonija <sup>**</sup>	9	8
		virusna infekcija <sup>*</sup>	5	2
		gljivična infekcija <sup>*</sup>	3	1
citomegalovirusna infekcija <sup>*</sup>	2	2		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	neutropenija <sup>*</sup>	94	93
		trombocitopenija	74	51
		anemija	73	57
		leukopenija	55	54
		limfopenija	46	44
		febrilna neutropenija	13	12
		koagulopatija <sup>2</sup>	15	2
		hipofibrinogenemija <sup>*</sup>	12	3
Poremećaji imunološkog sustava	vrlo često	hipogamaglobulinemija <sup>*</sup>	12	1
		sindrom otpuštanja citokina <sup>#</sup>	89	4
	često	hemofagocitna limfocitocitoza <sup>#</sup>	3	2
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	hipokalcijemija	27	5
		hipofosfatemija	25	7
		smanjen tek	21	2
		hipokalijemija	20	3
		hipoalbuminemija	18	1
		hiponatrijemija	19	4
Psihijatrijski poremećaji	često	hipomagnezijemija	16	0
		delirij <sup>3</sup>	5	1
		promjene osobnosti <sup>4</sup>	4	1
		nesanica	9	0



<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	vrlo često	encefalopatija <sup>5</sup>	24	5
		sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava <sup>#</sup>	16	3
		poremećaj motoričke funkcije <sup>6</sup>	17	5
		periferna neuropatija <sup>7</sup>	13	3
		omaglica <sup>*</sup>	17	1
		glavobolja	26	0
	često	afazija <sup>8</sup>	7	1
		Guillain-Barréov sindrom	1	1
		pareze moždanih živaca <sup>9</sup>	5	1
		pareza <sup>10</sup>	2	1
		ataksija <sup>11</sup>	6	1
tremor <sup>*</sup>		6	1	
neurotoksičnost <sup>#</sup>	2	2		
<b>Srčani poremećaji</b>	vrlo često	tahikardija <sup>*</sup>	22	1
	često	srčane aritmije <sup>12</sup>	6	2
<b>Krvožilni poremećaji</b>	vrlo često	hipotenzija <sup>*</sup>	42	7
		hipertenzija	15	4
	često	krvarenje <sup>13#</sup>	8	2
		tromboza <sup>*</sup>	6	1
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja</b>	vrlo često	hipoksija <sup>*</sup>	13	5
		dispneja <sup>14#</sup>	19	4
		kašalj <sup>*</sup>	26	0
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	vrlo često	proljev	30	2
		mučnina	27	1
		povraćanje	18	0
		konstipacija	18	0
		bol u abdomenu <sup>*</sup>	10	0
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	često	hiperbilirubinemija	5	2
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	često	osip <sup>*</sup>	9	0
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	vrlo često	bol u mišićima i kostima <sup>*</sup>	44	4
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	često	zatajenje bubrega <sup>15</sup>	7	4
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	vrlo često	pireksija	89	6
		umor <sup>*</sup>	41	6
		zimica	22	0
		edem <sup>16</sup>	23	2
		bol <sup>*</sup>	13	1

Pretrage	vrlo često	povišene vrijednosti transaminaza*	37	16
		povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze	14	8
		povišene vrijednosti feritina u serumu	12	3
		povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze u krvi	11	0
		povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	11	3
	često	povišenje vrijednosti C-reaktivnog proteina	8	2

Nuspojave su prijavljene prema verziji 24.1 Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA).

# Uključuje smrtonosan(ne) ishod(e).

\* Temeljeno na skupnom izrazu.

- 1 Sepsa uključuje bakterijemiju, bakterijsku sepsu, enterokoknu bakterijemiju, pseudomonasnu bakterijemiju, sepsu, septični šok, stafilokoknu bakterijemiju i streptokoknu sepsu.
- 2 Koagulopatija uključuje produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, koagulopatiju, diseminiranu intravaskularnu koagulaciju, povišen fibrin D dimer, povišen internacionalni normalizirani omjer, povišene razine protrombina i produljeno protrombinsko vrijeme.
- 3 Delirij uključuje agitaciju, delirij, euforično raspoloženje, halucinaciju, razdražljivost i nemir.
- 4 Promjene osobnosti uključuju apatiju, afektivnu tupost, ravnodušnost, promjenu osobnosti i smanjenu izražajnost lica.
- 5 Encefalopatija uključuje amneziju, bradifreniju, kognitivni poremećaj, stanje konfuzije, smanjenu razinu svijesti, poremećaj pažnje, encefalopatiju, hipersomniju, letargiju, narušeno pamćenje, psihičke poremećaje, promjene mentalnog statusa, psihomotoričku retardaciju, poremećaj spavanja i somnolenciju.
- 6 Poremećaj motoričke funkcije uključuje agrafiju, bradikineziju, fenomen „zupčaste ukočenosti“, disgrafiju, ptozu vjeđa, mikrografiju, poremećaj motoričke funkcije, ukočenost mišića, mišićne grčeve, mišićnu napetost, mišićnu slabost, mioklonus, parkinsonizam, abnormalan položaj tijela i stereotipiju.
- 7 Periferna neuropatija uključuje hipoesteziju, neuralgiju, paresteziju, paresteziju uha, perifernu motoričku neuropatiju, perifernu senzomotoričku neuropatiju, perifernu senzornu neuropatiju, polineuropatiju i gubitak osjeta.
- 8 Afazija uključuje afaziju, dizartriju, usporen govor i poremećaj govora.
- 9 Pareze moždanih živaca uključuju Bellovu parezu, paralizaciju moždanog živca, poremećaj funkcije ličnog živca, paralizaciju lica, parezu lica i paralizaciju šestog živca.
- 10 Pareza uključuje hemiparezu, parezu i paralizaciju peronealnog živca.
- 11 Ataksija uključuje ataksiju, poremećaj ravnoteže i poremećaj hoda.
- 12 Srčane aritmije uključuju fibrilaciju atrijsku, undulaciju atrijsku, supraventrikularnu tahikardiju, ventrikularne ekstrasistole i ventrikularnu tahikardiju.
- 13 Krvarenje uključuje konjunktivalno krvarenje, epistaksu, hemoptizu, krvarenje nakon kirurškog zahvata, plućno krvarenje, retinalno krvarenje i subarahnoidalno krvarenje.
- 14 Dispneja uključuje akutno zatajenje dišnog sustava, dispneju, dispneju pri naporu, zatajenje dišnog sustava i piskanje pri disanju.
- 15 Zatajenje bubrega uključuje akutno oštećenje bubrega, povišen kreatinin u krvi i kroničnu bolest bubrega.
- 16 Edem uključuje edem lica, zadržavanje tekućine, generalizirani edem, hipervolemiju, oticanje zglobova, lokalizirani edem, edem, periferni edem, edem nepca, periorbitalni edem, periferno oticanje, kongestiju pluća, plućni edem i edem skrotuma.

## Opis odabranih nuspojava

### *Sindrom otpuštanja citokina*

CRS je prijavljen u 89% bolesnika (n=166); 84% (n=157) bolesnika imalo je slučajeve CRS-a koji su bili 1. ili 2. stupnja, 4% (n=8) bolesnika imalo je slučajeve CRS-a koji su bili 3. ili 4. stupnja, a < 1% (n=1) bolesnika imalo je slučajeve CRS-a koji su imali 5. stupanj. Devedeset i osam posto (98%) bolesnika (n=163) oporavilo se od CRS-a.

Trajanje CRS-a iznosilo je ≤ 15 dana u svih bolesnika, osim jednoga kod kojega je CRS trajao 97 dana i bio kompliciran sekundarnim HLH-om s posljedičnim smrtnim ishodom. Najčešći (≥ 10%) znakovi ili simptomi povezani s CRS-om uključivali su pireksiju (86%), hipotenziju (35%), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST) (18%) i povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) (13%). Vidjeti dio 4.4 za smjernice za praćenje i liječenje.

### *Neurološke toksičnosti*

Neurološka toksičnost zabilježena je u 23% bolesnika (n=42); 7% (n=14) bolesnika imalo je neurološku toksičnost 3. ili 4. stupnja, a 2% (n=3) bolesnika imalo je neurološku toksičnost 5. stupnja (jedan je bolesnik imao ICANS, jedan neurološku toksičnost uz parkinsonizam i jedan encefalopatiju). Nadalje, u 6 bolesnika zabilježeni su smrtni ishodi uz prisutnost neurološke toksičnosti u trenutku smrti; u 5 slučajeva uzrok smrti bila je infekcija, uključujući 2 slučaja u bolesnika koji su imali znakove i simptome parkinsonizma, kao što je opisano u nastavku, dok je u 1 slučaju uzrok smrti bilo zatajenja dišnog sustava. Vidjeti dio 4.4 za smjernice za praćenje i liječenje.

### *Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (ICANS)*

U objedinjenim se ispitivanjima (n=187) ICANS javio u 16% bolesnika (n=29), pri čemu je u njih 3% (n=5) bio 3. ili 4. stupnja, a u < 1% (n=1) bio je 5. stupnja. Simptomi su uključivali afaziju, usporen govor, disgrafiju, encefalopatiju, smanjenu razinu svijesti i stanje konfuzije. Medijan vremena od infuzije lijeka CARVYKTI do prvog nastupa ICANS-a iznosio je 8 dana (raspon: 2 - 13 dana, osim u 1 bolesnika kod kojeg se javio nakon 26 dana), a medijan trajanja iznosio je 4 dana (raspon: 1 - 29 dana, osim u 1 bolesnika kod kojeg je naknadno zabilježen smrtni ishod nakon 40 dana).

### *Toksični učinci na motoričku i neurokognitivnu funkciju sa znakovima i simptomima parkinsonizma*

Među 42 bolesnika u objedinjenim ispitivanjima (n=187) kod kojih je zabilježena bilo kakva neurotoksičnost, sedam je muškaraca imalo neurološku toksičnost s nekoliko znakova i simptoma parkinsonizma, koji su se razlikovali od ICANS-a. Najveći stupnjevi težine parkinsonizma bili su: 2. stupanj (n=1) i 3. stupanj (n=6). Medijan vremena do nastupa parkinsonizma iznosio je 38,0 dana (raspon: 14 - 914 dana) nakon infuzije lijeka CARVYKTI. Jedan je bolesnik (3. stupanj) s parkinsonizmom umro zbog neurološke toksičnosti 247 dana nakon primjene lijeka CARVYKTI, a dva bolesnika (2. i 3. stupanj) s parkinsonizmom umrla su zbog infekcije 162 odnosno 119 dana nakon primjene lijeka CARVYKTI. Jedan se bolesnik oporavio (3. stupanj). U preostala su 3 bolesnika (3. stupanj) simptomi parkinsonizma bili prisutni do 996 dana nakon primjene lijeka CARVYKTI. Svih 7 bolesnika imalo je CRS u anamnezi (2. stupanj: n=5; 3. stupanj: n=1; 4. stupanj: n=1), dok su 4 od 7 bolesnika imala prethodni ICANS (1. stupanj: n=4).

### *Guillain-Barréov sindrom*

U objedinjenim se ispitivanjima (n=187) kod jednog bolesnika prijavljen Guillain-Barréov sindrom nakon liječenja lijekom CARVYKTI. Premda su se simptomi Guillain-Barréova sindroma ublažili nakon primjene steroida i IVIG-a, bolesnik je umro 139 dana nakon primjene lijeka CARVYKTI zbog encefalopatije nakon gastroenteritisa uz prisutnost simptoma Guillain-Barréova sindroma.

### *Periferna neuropatija*

U objedinjenim se ispitivanjima (n=187) kod 13 bolesnika razvila periferna neuropatija, koja se manifestirala kao senzorna, motorička ili senzomotorička neuropatija. Medijan vremena do nastupa simptoma iznosio je 66 dana (raspon: 4 - 914 dana), medijan trajanja perifernih neuropatija iznosio je 138 dana (raspon: 2 - 692 dana), uključujući bolesnike s perzistentnom neuropatijom. U 4 od tih 13 bolesnika zabilježena je periferna neuropatija 3. ili 4. stupnja (koja se u 2 bolesnika povukla bez prijavljenog liječenja ili nakon intervencije koja je uključivala duloksetin, metamizol, prednizon i pregabalin, dok je u preostala 2 bolesnika bila perzistentna, uključujući jednog bolesnika čije se stanje poboljšalo nakon liječenja deksametazonom); među preostalih 9 bolesnika s perifernom neuropatijom ≤ 2. stupnja ona se u 2 bolesnika povukla bez prijavljenog liječenja, a u 1 bolesnika nakon liječenja duloksetinom, dok je u preostalih 6 bolesnika bila perzistentna.

### *Pareze moždanih živaca*

U objedinjenim se ispitivanjima (n=187) kod 10 bolesnika javila pareza moždanih živaca. Medijan vremena do nastupa iznosio je 24 dana (raspon: 20 - 101 dan) nakon infuzije lijeka CARVYKTI, a medijan do povlačenja iznosio je 51 dan (raspon: 1 - 128 dana) nakon nastupa simptoma.

### *Dugotrajne i rekurentne citopenije*

Citopenije 3. ili 4. stupnja koje su se javile 1. dana nakon primjene infuzije lijeka CARVYKTI i koje se do 30. dana nisu ublažile do 2. ili nižeg stupnja uključivale su trombocitopeniju (36%), neutropeniju (31%) i limfopeniju (21%). Nakon 60. dana od infuzije lijeka CARVYKTI u 28%, 17%

odnosno 3% bolesnika zabilježena je limfopenija, neutropenija odnosno trombocitopenija 3. ili 4. stupnja nakon prvobitnog oporavka od citopenije 3. ili 4. stupnja.

U Tablici 5 prikazane su incidencije citopenija 3. ili 4. stupnja koje su se javile nakon primjene lijeka i koje se nisu ublažile do 2. ili nižeg stupnja do 30. odnosno 60. dana.

**Tablica 5: Incidencije dugotrajnih i rekurentnih citopenija nakon liječenja lijekom CARVYKTI (N=187)**

	<b>3./4. stupanj (%) nakon primjene lijeka 1. dana</b>	<b>Početni 3./4. stupanj (%) koji se nije ublažio<sup>a</sup> do ≤ 2. stupnja do 30. dana</b>	<b>Početni 3./4. stupanj (%) koji se nije ublažio<sup>a</sup> do ≤ 2. stupnja do 60. dana</b>	<b>3./4. stupanj (%) nakon &gt; 60 dana (nakon prvobitnog oporavka<sup>a</sup> od citopenije 3./4. stupnja)</b>
Trombocitopenija	99 (53%)	68 (36%)	44 (24%)	6 (3%)
Neutropenija	180 (96%)	58 (31%)	22 (12%)	31 (17%)
Limfopenija	183 (98%)	39 (21%)	22 (12%)	52 (28%)

<sup>a</sup> Za pojedini kalendarski dan uzimaju se laboratorijski nalazi koji pokazuju najveći stupanj toksičnosti. Definicija oporavka: 2 uzastopna nalaza ≤ 2. stupnja u različite dane ako je razdoblje oporavka ≤ 10 dana.

Napomene: Analiza obuhvaća nalaze laboratorijskih pretraga učinjenih nakon 1. dana i do 100. dana.

Trombocitopenija: 3./4. stupanj – broj trombocita < 50 000 stanica/μl.

Neutropenija: 3./4. stupanj – broj neutrofila < 1000 stanica/μl.

Limfopenija: 3./4. stupanj – broj limfocita < 0,5 x 10<sup>9</sup> stanica/μl.

Postoci se temelje na broju liječenih bolesnika.

#### *Ozbiljne infekcije*

Infekcije su zabilježene u 48% bolesnika (n=89); 16% bolesnika (n=29) imalo je infekcije 3. ili 4. stupnja, dok su smrtonosne infekcije zabilježene u 3% bolesnika (n=5) - plućni apsces, sepsa, septični šok, pneumonija koju je uzrokovao COVID-19 i kolitis uzrokovan bakterijom *Clostridium difficile*. Najčešće prijavljene (≥ 2%) infekcije 3. ili višeg stupnja bile su pneumonija i sepsa. U 10% bolesnika opažena je febrilna neutropenija, koja je u 4% njih bila ozbiljna.

Vidjeti dio 4.4 za smjernice za praćenje i liječenje.

#### *Hipogamaglobulinemija*

U objedinjenim se ispitivanjima (n=187) hipogamaglobulinemija javila u 11% bolesnika, pri čemu je 1% njih imalo hipogamaglobulinemiju 3. stupnja. U 88% (165/187) bolesnika liječenih lijekom CARVYKTI razine IgG-a u laboratorijskim nalazima pale su ispod 500 mg/dl nakon infuzije. U 90% (168/187) bolesnika nakon infuzije zabilježena je hipogamaglobulinemija ili kao nuspojava ili kao razina IgG-a manja od 500 mg/dl u laboratorijskim nalazima. Trideset i šest posto (36%) bolesnika nakon infuzije lijeka CARVYKTI primilo je IVIG ili za liječenje nuspojave ili za profilaksu. Vidjeti dio 4.4 za smjernice za praćenje i liječenje.

#### *Imunogenost*

Imunogenost lijeka CARVYKTI ocjenjivala se validiranim testom za otkrivanje vezujućih protutijela na CARVYKTI prije primjene lijeka i u više vremenskih točaka nakon infuzije. U objedinjenim je ispitivanjima (N=187) 46 od 187 (25%) bolesnika s odgovarajućim uzorcima bilo pozitivno na protutijela na CAR koja su se razvila tijekom liječenja. Nije bilo jasnih dokaza da su opažena protutijela na CAR utjecala na sigurnost lijeka CARVYKTI.

Nadalje, analizom provedenom u ispitivanju MMY2001 (n=97) nisu utvrđeni jasni dokazi da opažena protutijela na CAR utječu na kinetiku početne ekspanzije i perzistencije te djelotvornost ili sigurnost lijeka CARVYKTI.

#### Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

Nema podataka o znakovima ili posljedicama predoziranja lijekom CARVYKTI.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XL05

#### Mehanizam djelovanja

CARVYKTI je genetički modificirana autologna T-stanična imunoterapija usmjerena na BCMA, koja uključuje reprogramiranje bolesnikovih vlastitih T-stanica transgenom koji kodira kimerični antigenski receptor (CAR) koji prepoznaje i eliminira stanice koje ekspimiraju BCMA. BCMA se prvenstveno ekspimirira na površini zloćudnih B-stanica multiplog mijeloma, kao i B-stanica u kasnoj fazi diferencijacije i plazma stanica. CAR protein lijeka CARVYKTI sastoji se od dva anti-BCMA protutijela s jednom domenom dizajnirana tako da s velikom brzinom ciljano djeluju na ljudski BCMA te kostimulacijske domene 4-1BB i signalne citoplazmatske domene CD3-zeta (CD3ζ). Nakon vezivanja za stanice koje ekspimiraju BCMA, CAR pospješuje aktivaciju i ekspanziju T-stanica te eliminaciju ciljnih stanica.

#### Farmakodinamički učinci

*In vitro* pokusi na kulturama više različitih stanica pokazali su da su ciltakaptagen autoleucelom posredovana citotoksičnost i otpuštanje citokina (interferona gama [IFN-γ], faktora tumorske nekroze alfa [TNF-α] i interleukina [IL]-2) procesi ovisni o BCMA.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

MMY2001 bilo je otvoreno, multicentrično ispitivanje faze 1b/2 s jednom skupinom u kojem su se ocjenjivale djelotvornost i sigurnost lijeka CARVYKTI za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom koji su primili najmanje 3 prethodne linije liječenja za mijelom, uključujući inhibitor proteasoma, imunomodulacijski lijek i protutijelo na CD38, te kojima je bolest uznapredovala tijekom ili unutar 12 mjeseci nakon posljednjeg terapijskog protokola. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici s aktivnom ili prethodnom značajnom bolešću središnjeg živčanog sustava (SŽS), uključujući zahvaćenost SŽS-a multiplim mijelomom, bolesnici prethodno izloženi drugim liječenjima usmjerenima protiv BCMA, bolesnici s alogenom transplantacijom matičnih stanica unutar 6 mjeseci prije afereze ili trenutačno liječeni imunosupresivima, kao ni bolesnici s klirensom kreatinina < 40 ml/min, apsolutnom koncentracijom limfocita < 300 stanica/μl, vrijednostima jetrenih transaminaza > 3 puta iznad gornje granice normale, srčanom eekcijskom frakcijom < 45% ili aktivnom ozbiljnom infekcijom.

Ukupno je 113 bolesnika podvrgnuto leukaferezi i za sve je bolesnike proizveden CARVYKTI. Medijan vremena od dana nakon zaprimanja materijala prikupljenog leukaferezom u proizvodnom pogonu do puštanja lijeka za infuziju u promet iznosio je 29 dana (raspon: 23 - 64 dana), dok je medijan vremena od prvobitne leukaferoze do infuzije lijeka CARVYKTI iznosio 47 dana (raspon: 41 - 167 dana).

Nakon leukaferoze, a prije primjene lijeka CARVYKTI, 73 od 97 bolesnika (75%) primilo je premošćujuću terapiju. Lijekovi koji su se najčešće koristili za premošćujuću terapiju (≥ 20% bolesnika) uključivali su deksametazon: 62 bolesnika (63,9%), bortezomib: 26 bolesnika (26,8%), ciklofosamid: 22 bolesnika (22,7%) i pomalidomid: 21 bolesnik (21,6%).

CARVYKTI se primjenjivao u obliku jednokratne intravenske infuzije 5 - 7 dana nakon početka kemoterapije za limfocitnu depleciju (ciklofosamid u intravenskoj dozi od 300 mg/m<sup>2</sup> na dan i fludarabin u intravenskoj dozi od 30 mg/m<sup>2</sup> na dan tijekom 3 dana). Devedeset i sedam (97) bolesnika primilo je CARVYKTI, a medijan primijenjene doze iznosio je 0,71 x 10<sup>6</sup> CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica/kg (raspon: 0,51 - 0,95 x 10<sup>6</sup> stanica/kg). Svi su bolesnici bili hospitalizirani tijekom

primanja infuzije lijeka CARVYKTI i još najmanje 10 dana nakon toga. Šesnaest bolesnika nije primilo CARVYKTI (n=12 nakon leukaferoze i n=4 nakon terapije za limfocitnu depleciju), i to zbog povlačenja bolesnika iz ispitivanja (n=5), progresije bolesti (n=2) ili smrti (n=9).

**Tablica 6: Sažetak demografskih i početnih značajki bolesnika**

	<b>Svi liječeni bolesnici (N=97)</b>	<b>Svi bolesnici podvrgnuti leukaferoze (N=113)</b>
<b>Skup podataka za analizu</b>		
<b>Dob (godine)</b>		
Kategorija n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65 - 75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Medijan (raspon)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)
<b>Spol</b>		
Muški, n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Ženski, n (%)	40 (41)	48 (42,5)
<b>Rasa</b>		
Američki Indijanci ili domoroci Aljaske	1 (1)	1 (1)
Azijci	1 (1)	1 (1)
Crnci ili Afroamerikanci	17 (17,5)	17 (15)
Domoroci Havaja ili drugih pacifičkih otoka	1 (1)	1 (1)
Bijelci	69 (71)	83 (73,5)
Miješane rase	0	0
Nije prijavljeno	8 (8)	10 (9)
<b>ECOG status prije infuzije, n (%)</b>		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
<b>ISS stadij na početku ispitivanja, n (%)</b>		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
<b>Klirens kreatinina/eGFR (MDRD) (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	88,44	73,61
Medijan (raspon)	(41,8; 242,9)	(36,2; 177,8)
<b>Vrijeme od prvobitne dijagnoze multiplog mijeloma do uključivanja u ispitivanje (godine)</b>		
Medijan (raspon)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
<b>Prisutnost ekstramedularnih plazmacitoma n (%)</b>		
Da	13 (13)	NP <sup>a</sup>
Ne	84 (87)	NP <sup>a</sup>
<b>Citogenetski rizik na početku ispitivanja, n (%)</b>		
Standardan rizik	68 (70)	70 (62)
Visok rizik	23 (24)	28 (25)
Del17p	19 (20)	22 (19,5)
T(4;14)	3 (3)	5 (4)
T(14;16)	2 (2)	3 (3)
Nepoznato	6 (6)	15 (13)
<b>Tumorska ekspresija BCMA (%)</b>		
Medijan (raspon)	80 (20; 98)	80 (20; 98)
<b>Broj prethodnih terapijskih linija za multipli mijelom</b>		
Medijan (raspon)	6 (3; 18)	5 (3; 18)

<b>Prethodno liječenje inhibitorom proteasoma + imunomodulatorom + protutijelima na CD38 n (%)</b>	97 (100)	113 (100)
<b>Prethodno presađivanje autolognih matičnih stanica, n (%)</b>	87 (90)	99 (88)
<b>Prethodno presađivanje alogernih matičnih stanica, n (%)</b>	8 (8)	8 (7)
<b>Refraktornost na prethodnu terapiju u bilo kojem trenutku, n (%)</b>	97 (100)	113 (100)
<b>Refraktornost na inhibitor proteasoma + imunomodulator + protutijelo na CD38 n (%)</b>	85 (88)	100 (88,5)
<b>Refraktornost na posljednju liniju prethodne terapije, n (%)</b>	96 (99)	112 (99)

ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; ISS (engl. *International Staging System*) = Međunarodna klasifikacija za stupnjevanje bolesti; NP = nije primjenjivo.

<sup>a</sup> Plazmacitomi su se ocjenjivali tek neposredno prije deplecije limfocita.

Rezultati za djelotvornost temeljili su se na stopi ukupnog odgovora prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju kriterija Međunarodne radne skupine za mijelom (engl. *International Myeloma Working Group, IMWG*) (vidjeti Tablicu 7).

**Tablica 7: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju MMY2001**

	<b>Svi liječeni bolesnici (N=97)</b>	<b>Svi bolesnici podvrgnuti leukaferizi (N=113)</b>
<b>Skup podataka za analizu</b>		
<b>Stopa ukupnog odgovora (sCR<sup>a</sup> + VGPR + PR), n (%)</b> 95% CI (%)	95 (97,9) (92,7; 99,7)	95 (84,1) (76,0; 90,3)
Strog potpuni odgovor (sCR) <sup>a</sup> , n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
Vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR), n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
Djelomičan odgovor (PR), n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
<b>Trajanje odgovora (mjeseci)<sup>b</sup></b> Medijan (95% CI)	NP (28,3; NP)	-
Trajanje odgovora ako je najbolji odgovor sCR <sup>a</sup> (mjeseci) Medijan (95% CI)	NP (28,3; NP)	-
<b>Vrijeme do odgovora (mjeseci)</b> Medijan (raspon)	0,95 (0,9; 10,7)	-
<b>Stopa negativnog nalaza na MRD, n (%)<sup>c</sup></b> 95% CI (%)	56 (57,7) (47,3; 67,7)	56 (49,6) (40,0; 59,1)
Bolesnici sa sCR-om negativni na MRD, n (%) <sup>c</sup> 95% CI (%)	42 (43,3) (33,3; 53,7)	42 (37,2) (28,3; 46,8)

CI=interval pouzdanosti; MRD (engl. *minimal residual disease*) = minimalna rezidualna bolest; NP = ne može se procijeniti  
Napomene: Na temelju medijana trajanja praćenja od 28 mjeseci.

<sup>a</sup> Svi potpuni odgovori bili su strogi potpuni odgovori.

<sup>b</sup> Procijenjena stopa trajanja odgovora bila je 60,3% (95% CI: 49,6%, 69,5%) tijekom 24 mjeseca i 51,2% (95% CI: 39,0%, 62,1%) tijekom 30 mjeseci.

<sup>c</sup> U obzir su se uzimale samo ocjene MRD-a (granična vrijednost za testiranje: 10<sup>-5</sup>) provedene unutar 3 mjeseca od postizanja potpunog odgovora/strogog potpunog odgovora do smrti/progresije bolesti/sljedeće terapije (isključive). Svi potpuni odgovori bili su strogi potpuni odgovori. Stopa negativnosti MRD [(%) 95% CI] u bolesnika koji se mogu procijeniti (n=61) bila je 91,8% (81,9%, 97,3%).

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka CARVYKTI u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikaciji multiplog mijeloma (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”.

To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika lijeka CARVYKTI ocjenjivala se u 97 bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili jednu infuziju lijeka CARVYKTI, uz medijan doze od  $0,71 \times 10^6$  CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica/kg (raspon:  $0,51 \times 10^6$  do  $0,95 \times 10^6$  stanica/kg).

Nakon jednokratne infuzije CARVYKTI je pokazao početnu fazu ekspanzije, nakon koje je uslijedilo najprije brzo, a zatim sporije opadanje. Međutim, opažena je velika interindividualna varijabilnost.

**Tablica 8: Farmakokinetički parametri lijeka CARVYKTI u bolesnika s multiplim mijelomom**

Parametar	Sažeti statistički podaci	N=97
$C_{max}$ (kopija/ $\mu$ g genomske DNA)	Srednja vrijednost (SD), n	48 692 (27 174), 97
$t_{max}$ (dan)	Medijan (raspon), n	12,71 (8,73 - 329,77 ), 97
$AUC_{0-28d}$ (kopija* $\mu$ g genomske DNA)	Srednja vrijednost (SD), n	504 496 (385 380), 97
$AUC_{0-last}$ (kopija* $\mu$ g genomske DNA)	Srednja vrijednost (SD), n	1 098 030 (1 387 010), 97
$AUC_{0-6m}$ (kopija* $\mu$ g genomske DNA)	Srednja vrijednost (SD), n	1 033 373 (1 355 394), 96
$t_{1/2}$ (dan)	Srednja vrijednost (SD), n	23,5 (24,2), 42
$t_{last}$ (dan)	Medijan (raspon), n	125,90 (20,04 - 702,12 ), 97

Nakon stanične ekspanzije u svih je bolesnika opažena faza perzistencije lijeka CARVYKTI. U trenutku provođenja analize (n=65) medijan vremena do povratka razine transgena za CAR u perifernoj krvi na početnu vrijednost prije primjene lijeka iznosio je približno 100 dana (raspon: 28 - 365 dana) nakon infuzije.

Mjerljiva izloženost lijeku CARVYKTI u koštanoj srži ukazuje na distribuciju lijeka iz sistemske cirkulacije u koštanoj srži. Slično kao i razine transgena u krvi, razine transgena u koštanoj srži opadale su tijekom vremena i pokazivale veliku interindividualnu varijabilnost.

### Posebne populacije

Na farmakokinetiku lijeka CARVYKTI ( $C_{max}$  i  $AUC_{0-28d}$ ) nije utjecala dob (raspon: 43 - 78 godina, uključujući bolesnike u dobi od < 65 godina (n=62; 63,9%), 65 - 75 godina (n=27; 27,8%) i > 75 godina (n=8; 8,2%).

Slično tome, na farmakokinetiku lijeka CARVYKTI ( $C_{max}$  i  $AUC_{0-28d}$ ) nisu utjecali spol, tjelesna težina i rasa.

### Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu provedena ispitivanja primjene lijeka CARVYKTI kod oštećene bubrežne funkcije. Vrijednosti  $C_{max}$  i  $AUC_{0-28d}$  lijeka CARVYKTI bile su slične u bolesnika s blagom bubrežnom disfunkcijom (klirens kreatinina [CRCL]  $\geq 60$  ml/min i < 90 ml/min) i onih s normalnom bubrežnom funkcijom (CRCL  $\geq 90$  ml/min).

### Oštećenje jetrene funkcije

Nisu provedena ispitivanja primjene lijeka CARVYKTI kod oštećene jetrene funkcije. Vrijednosti  $C_{max}$  i  $AUC_{0-28d}$  lijeka CARVYKTI bile su slične u bolesnika s blagom jetrenom disfunkcijom [(ukupan bilirubin  $\leq$  gornja granica normale (GGN) i aspartat aminotransferaza > GGN) ili (ukupan bilirubin > GGN i  $\leq 1,5 \times$  GGN)] i onih s normalnom jetrenom funkcijom.



### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Budući da CARVYKTI sadrži genetičkim inženjerstvom izmijenjene ljudske T-stanice, nema reprezentativnih testova *in vitro* ni modela *ex vivo* ili *in vivo* kojima bi se mogle točno opisati toksikološke značajke tog ljudskog proizvoda. Stoga se nisu provodila standardna toksikološka ispitivanja koja se koriste u razvoju lijeka.

#### Kancerogenost i mutagenost

Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti ni kancerogenosti.

Rizik od insercijske mutageneze koja se javlja tijekom proizvodnje lijeka CARVYKTI nakon transdukcije autolognih ljudskih T-stanica integrirajućim lentivirusnim vektorom (LV) ocjenjivao se analiziranjem obrasca integracije vektora prije infuzije lijeka CARVYKTI. Ta je analiza mjesta genomske insercije provedena na lijeku CARVYKTI proizvedenom iz T-stanica prikupljenih u 7 uzoraka od 6 bolesnika s multiplim mijelomom i u 3 uzorka od 3 zdrava donora. Nisu utvrđeni dokazi preferencijalne integracije u blizini relevantnih gena.

#### Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti lijeka CARVYKTI na životinjama. Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenili učinci lijeka CARVYKTI na plodnost.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Cryostor CS5 (sadrži dimetilsulfoksid)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### 6.3 Rok valjanosti

9 mjeseci.

Nakon odmrzavanja: maksimalno 2,5 sati na sobnoj temperaturi (20 °C - 25 °C). Infuzija lijeka CARVYKTI mora se primijeniti odmah nakon odmrzavanja lijeka i dovršiti unutar 2,5 sati.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

CARVYKTI se mora čuvati i prevoziti u plinovitoj fazi tekućeg dušika ( $\leq -120$  °C) i mora ostati zamrznut sve dok bolesnik ne bude spreman za liječenje kako bi se osigurala vijabilnost stanica koje se primjenjuju bolesniku.

Odmrznuti lijek ne smije se tresti, ponovno zamrzavati ni čuvati u hladnjaku.

Infuzijsku vrećicu mora se čuvati u aluminijskoj kaseti za kriopohranu.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

Infuzijska vrećica od etilenvinilacetata (EVA) sa zatvorenom dodatnom cjevčicom i dva dostupna priključka, koja sadrži ili 30 ml (vrećica od 50 ml) ili 70 ml (vrećica od 250 ml) stanične disperzije. Svaka infuzijska vrećica zapakirana je u aluminijsku kasetu za kriopohranu.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

CARVYKTI se ne smije ozračivati jer bi zračenje moglo dovesti do inaktivacije lijeka.

### Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka

Unutar zdravstvene ustanove CARVYKTI treba prenositi u zatvorenim, nelomljivim i nepropusnim spremnicima.

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Zdravstveni radnici koji rukuju lijekom CARVYKTI trebaju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nošenje rukavica, zaštitne odjeće i zaštite za oči) da bi se spriječio mogući prijenos zaraznih bolesti.

CARVYKTI se u svakom trenutku mora čuvati na temperaturi  $\leq -120$  °C sve do odmrzavanja vrećice radi primjene infuzije.

### Priprema lijeka prije primjene

Vrijeme odmrzavanja lijeka CARVYKTI mora biti usklađeno s vremenom infuzije; vrijeme infuzije mora se unaprijed potvrditi te u skladu s time prilagoditi početak odmrzavanja lijeka kako bi CARVYKTI bio dostupan za infuziju kad je bolesnik spreman. Lijek treba primijeniti odmah nakon odmrzavanja, a infuzija se mora dovršiti unutar 2,5 sati od odmrzavanja lijeka.

- Prije pripreme lijeka CARVYKTI treba potvrditi bolesnikov identitet provjerom odgovara li bolesnikov identitet identifikacijskim podacima navedenima na kaseti za kriopohranu s lijekom CARVYKTI i u Listu s informacijama o seriji. Infuzijska vrećica s lijekom CARVYKTI ne smije se izvaditi iz kasete za kriopohranu ako specifični podaci o bolesniku navedeni na naljepnici ne odgovaraju identitetu bolesnika kojemu je lijek namijenjen.
- Tek nakon što se potvrdi identitet bolesnika, infuzijska vrećica s lijekom CARVYKTI može se izvaditi iz kasete za kriopohranu.
- Prije odmrzavanja infuzijsku vrećicu treba pregledati kako bi se utvrdila moguća oštećenja spremnika, poput lomova ili pukotina. Ako je vrećica oštećena, nemojte primijeniti lijek i obratite se tvrtki **Janssen-Cilag International NV**.

### *Odmrzavanje*

- Prije odmrzavanja infuzijsku vrećicu treba staviti u plastičnu vrećicu sa zatvaračem.
- CARVYKTI treba odmrzavati na temperaturi od  $37$  °C  $\pm$   $2$  °C koristeći ili vodenu kupelj ili uređaj za suho odmrzavanje sve dok u infuzijskoj vrećici više ne bude vidljivog leda. Ukupno vrijeme od početka do završetka odmrzavanja ne smije biti dulje od 15 minuta.
- Infuzijsku vrećicu treba izvaditi iz plastične vrećice sa zatvaračem i obrisati. Sadržaj infuzijske vrećice treba nježno promiješati da bi se raspršile nakupine staničnog materijala. Ako su nakupine stanica i dalje vidljive, sadržaj vrećice treba nastaviti nježno miješati. Male nakupine staničnog materijala trebale bi se raspršiti nježnim ručnim miješanjem. CARVYKTI se prije infuzije ne smije filtrirati u drugi spremnik, ispirati, centrifugirati i/ili ponovno suspendirati u novom mediju.
- Odmrznuti lijek ne smije se ponovno zamrzavati ni čuvati u hladnjaku.

### *Primjena*

- CARVYKTI je namijenjen samo za jednokratnu autolognu primjenu.
- Prije infuzije i tijekom razdoblja oporavka mora se osigurati dostupnost tocilizumaba i opreme za hitne slučajeve.
- Potrebno je potvrditi odgovara li bolesnikov identitet identifikacijskim podacima na infuzijskoj vrećici s lijekom CARVYKTI i u Listu s informacijama o seriji. CARVYKTI se ne smije primijeniti ako specifični podaci o bolesniku navedeni na naljepnici ne odgovaraju identitetu bolesnika kojemu je lijek namijenjen.
- Nakon odmrzavanja, cjelokupni sadržaj vrećice s lijekom CARVYKTI treba primijeniti intravenskom infuzijom unutar 2,5 sati, na sobnoj temperaturi ( $20$  °C do  $25$  °C) koristeći komplet za infuziju s ugrađenim (*in-line*) filtrom. Infuzija obično traje manje od 60 minuta.
- NE smije se koristiti filtar za leukocitnu depleciju.

- Tijekom infuzije lijeka CARVYKTI sadržaj vrećice treba nježno miješati da bi se raspršile nakupine stanica.
- Nakon što se primijeni cjelokupni sadržaj vrećice, infuzijsku liniju (uključujući ugrađeni filter) treba isprati otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) kako bi se osigurala primjena cijele doze lijeka.

#### Mjere opreza koje treba poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

Neiskorištenim lijekom i svim materijalima koji su bili u doticaju s lijekom CARVYKTI (kruti i tekući otpad) treba rukovati i zbrinuti ih kao potencijalno zarazni otpad u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla.

#### Mjere koje je potrebno poduzeti kod nehotičnog izlaganja lijeku

U slučaju nehotičnog izlaganja lijeku treba slijediti nacionalne smjernice za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla. Radne površine i materijali koji su potencijalno bili u doticaju s lijekom CARVYKTI moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1648/001

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 25. svibnja 2022.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. ožujka 2023.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• **Dodatne mjere minimizacije rizika**

## **Program kontrolirane distribucije i dostupnost tocilizumaba**

Da bi se minimizirali rizici od CRS-a (uključujući HLH) i neurotoksičnosti (uključujući ICANS i druge neurotoksičnosti) povezani s liječenjem lijekom CARVYKTI, nositelj odobrenja će osigurati da centri u kojima se primjenjuje CARVYKTI budu kvalificirani u skladu s odobrenim programom kontrolirane distribucije lijeka tako što će:

- na mjestu primjene osigurati trenutni pristup jednoj dozi tocilizumaba po bolesniku prije infuzije lijeka CARVYKTI. Centar za liječenje mora imati pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od svake prethodne doze. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan radi nestašice koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, nositelj odobrenja će osigurati da su na mjestu primjene dostupne zamjenske mjere za liječenje CRS-a.

CARVYKTI će se isporučivati samo kvalificiranim centrima i samo ako su zdravstveni radnici uključeni u liječenje bolesnika završili program obuke za zdravstvene radnike.

**Program obuke:** Prije stavljanja lijeka CARVYKTI na tržište u pojedinoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskih materijala.

### Program obuke za zdravstvene radnike

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je lijek CARVYKTI stavljen u promet svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati, izdavati i primjenjivati lijek CARVYKTI dobiju smjernice o tome kako:

- povećati svijest o CRS-u (uključujući HLH) i neurotoksičnosti (uključujući ICANS i druge neurotoksičnosti) te njihovu odgovarajućem praćenju, prevenciji i liječenju, uključujući važnost dostupnosti tocilizumaba u zdravstvenoj ustanovi prije liječenja bolesnika
- olakšati davanje svih važnih informacija bolesnicima
- prijaviti ozbiljne nuspojave povezane s lijekom CARVYKTI
- prije liječenja bolesnika, osigurati da je na mjestu primjene za svakog bolesnika dostupan tocilizumab; u iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan radi nestašice koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, osigurati da su na mjestu primjene dostupne odgovarajuće zamjenske mjere za liječenje CRS-a

### Obuka o rukovanju lijekom

Nositelj odobrenja mora osigurati da svi zdravstveni radnici i drugo osoblje uključeno u prijevoz, čuvanje, odmrzavanje, pripremu i rukovanje lijekom CARVYKTI prođu obuku:

- kako bi se podigla svijest o važnom mogućem riziku od smanjenja vijabilnosti stanica zbog neprimjerenog rukovanja ili pripreme lijeka
- kako bi dobili smjernice o mjerama opreza koje se moraju poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka CARVYKTI (tj. kako provjeriti lijek prije primjene, kako ga odmrznuti i kako ga primijeniti).

### Program obuke za bolesnike

Cilj je programa bolesnicima pružiti informacije i objasniti im:

- rizike od CRS-a (uključujući HLH) i neurotoksičnosti (uključujući ICANS i druge neurotoksičnosti) povezane s primjenom lijeka CARVYKTI te povećati svijest o simptomima koji zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć
- potrebu da sa sobom uvijek nose karticu s upozorenjima za bolesnika i da je pokažu svim zdravstvenim radnicima koji sudjeluju u njihovu liječenju (uključujući hitne slučajeve) kako bi oni mogli kontaktirati liječnika nadležnog za terapiju CAR-T stanicama

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Kako bi se dodatno okarakterizirale dugoročna sigurnost i djelotvornost lijeka CARVYKTI u odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom, koji su primili barem tri prethodne terapije, uključujući inhibitor proteasoma, imunomodulacijski lijek i protutijelo na CD38 te koji su pokazali progresiju bolesti tijekom posljednjeg liječenja, nositelj odobrenja će podnijeti rezultate ispitivanja dugotrajnog praćenja za ispitanike koji su prethodno liječeni ciltakaptagen autoleucelom.	lipanj 2043.
Kako bi se dodatno okarakterizirala dugoročna sigurnost lijeka CARVYKTI u odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom, koji su primili barem tri prethodne terapije, uključujući inhibitor proteasoma, imunomodulacijski lijek i protutijelo na CD38 te koji su pokazali progresiju bolesti tijekom posljednjeg liječenja, nositelj odobrenja će provesti opservacijsko ispitivanje sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet temeljeno na registru i podnijeti rezultate.	prosinac 2042.
Kako bi se dodatno okarakterizirala dugoročna sigurnost lijeka CARVYKTI u odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom, koji su primili barem tri prethodne terapije, uključujući inhibitor proteasoma, imunomodulacijski lijek i protutijelo na CD38 te koji su pokazali progresiju bolesti tijekom posljednjeg liječenja, nositelj odobrenja će provesti opservacijsko ispitivanje sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet temeljeno na podacima bolesnika primarno iz EU regije i podnijeti rezultate.	prosinac 2042.

**E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Kako bi se potvrdile sigurnost i djelotvornost lijeka CARVYKTI u odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom, koji su primili barem tri prethodne terapije, uključujući inhibitor proteasoma, imunomodulacijski lijek i protutijelo na CD38 te koji su pokazali progresiju bolesti na posljednjem liječenju, nositelj odobrenja će podnijeti završne rezultate ispitivanja faze 3 CARTITUDE-4 (MMY3002).	prosinac 2026.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKI SPREMNIK (KRIO KASETA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

CARVYKTI  $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$  stanica disperzija za infuziju  
ciltakptagen autoleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Ovaj lijek sadrži stanice ljudskog porijekla.

Autologne ljudske T-stanice genetički modificirane *ex vivo* lentivirusnim vektorom koji kodira kimerični antigenski receptor (CAR) usmjeren na BCMA.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Cryostor CS5 (sadrži dimetilsulfoksid).

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Disperzija za infuziju

30 ml ili 70 ml stanične disperzije po vrećici  
Pogledajte List s informacijama o seriji.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Ne ozračivati.

NE koristiti filter za leukocitnu depleciju.

Ne tresti.

Ne odlagati u hladnjak.

Potvrdite identitet predviđenog primatelja i lijeka.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intravenska primjena.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Samo za autolognu primjenu.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti zamrznuto u plinovitoj fazi tekućeg dušika na temperaturi  $\leq -120$  °C.  
Lijek se ne smije odmrzavati do uporabe.  
Ne smije se ponovno zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti sukladno nacionalnim smjernicama za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/01/22/1648/001

**13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA**

Serijski broj:  
Ime bolesnika:  
Datum rođenja bolesnika:  
SEC:  
Oznaka vrećice:  
Oznaka narudžbe:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Nije primjenjivo.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

Nije primjenjivo.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**INFUZIJSKA VREĆICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

CARVYKTI  $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$  stanica disperzija za infuziju  
ciltakaptagen autoleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)  
Samo za intravensku primjenu.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA**

Seriya  
Ime bolesnika:  
Datum rođenja bolesnika:  
SEC:  
Oznaka vrećice:  
Oznaka narudžbe:

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

30 ml ili 70 ml stanične disperzije po vrećici  
Vidjeti List s informacijama o seriji.

**6. DRUGO**

Samo za autolognu primjenu.  
Provjerite identitet bolesnika.

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI U LISTU S INFORMACIJAMA O SERIJI LIJEKA  
PRILOŽENOM UZ SVAKU POŠILJKU ZA POJEDINOG BOLESNIKA**

**1. NAZIV LIJEKA**

CARVYKTI  $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$  stanica disperzija za infuziju.  
ciltakaptagen autoleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Autologne ljudske T-stanice genetički modificirane *ex vivo* lentivirusnim vektorom koji kodira kimerični antigenski receptor (CAR) usmjeren na BCMA.  
Ovaj lijek sadrži stanice ljudskog porijekla.

**3. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

Broj serije	Oznaka vrećice	Tjelesna težina bolesnika (kg)	Ukupan volumen (ml)	Doza lijeka po vrećici

Jedna aluminijska kasetna za kriopohranu koja sadrži jednu zasebno zapakiranu sterilnu infuzijsku vrećicu.

**4. DOZA LIJEKA**

Ciljna doza iznosi  $0,75 \times 10^6$  CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica/kg tjelesne težine (ne prelazeći  $1 \times 10^8$  CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica).

Bolesnici sa 100 kg i manje:  $0,5 - 1 \times 10^6$  CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica/kg tjelesne težine.  
Bolesnici iznad 100 kg:  $0,5 - 1 \times 10^8$  CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica (ne temelji se na težini).

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Intravenska primjena.

**6. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

SAČUVAJTE OVAJ DOKUMENT I IMAJTE GA PRI RUCI PRILIKOM PRIPREME ZA PRIMJENU LIJEKA CARVYKTI.

Samo za autolognu primjenu.

Ne ozračivati.

NE koristiti filter za leukocitnu depleciju.

Ne tresti.

Ne odlagati u hladnjak.

Potvrdite identitet predviđenog primatelja i lijeka.

**7. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti zamrznuto ( $\leq -120$  °C). Infuzijsku vrećicu čuvati u aluminijskoj kaseti za kriopohranu sve dok ne bude spremna za odmrzavanje i primjenu. Stavite infuzijsku vrećicu u plastičnu vrećicu koja se može zatvoriti prije odmrzavanja. Vrećica se smije otvoriti tek nakon odmrzavanja lijeka. Odmrznuti lijek ne smije se ponovno zamrzavati.

**8. ROK VALJANOSTI I DRUGI POSEBNI PODACI O SERIJI**

Proizvođač:	
Datum proizvodnje:	
Rok valjanosti (EXP):	DD/MMM/GGGG

**9. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Ovaj sadrži ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti sukladno nacionalnim smjernicama za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

**10. OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA****PODACI O BOLESNIKU**

Ime bolesnika:

Datum rođenja bolesnika:

SEC:

Oznaka narudžbe:

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1648/001

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ stanica disperzija za infuziju ciltaktagen autoleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Liječnik ili medicinska sestra dat će Vam Karticu s upozorenjima za bolesnika, koja sadrži važne sigurnosne informacije o liječenju lijekom CARVYKTI. Pažljivo je pročitajte i slijedite upute navedene u njoj.
- Karticu s upozorenjima za bolesnika uvijek nosite sa sobom i pokažite je svim liječnicima ili medicinskim sestrama koje posjećujete ili kad odete u bolnicu.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je CARVYKTI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite CARVYKTI
3. Kako se CARVYKTI primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CARVYKTI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je CARVYKTI i za što se koristi**

- CARVYKTI je vrsta lijeka koja se zove „genetički modificirana stanična terapija“ koja se priprema posebno za Vas iz Vaših vlastitih bijelih krvnih stanica koje se zovu T stanice.
- CARVYKTI se koristi za liječenje odraslih bolesnika s rakom koštane srži koji se zove multipli mijelom. Primjenjuje se kad najmanje tri druge terapije nisu djelovale.

#### **Kako CARVYKTI djeluje**

- Bijele krvne stanice koje su uzete iz Vaše krvi se modificiraju u laboratoriju kako bi se ubacio gen koji im omogućuje da proizvedu protein koji se zove kimerni antigenski receptor (CAR).
- CAR se može prihvatiti na specifični protein na površini stanica mijeloma što Vašim bijelim krvnim stanicama omogućuje prepoznavanje i napad na stanice mijeloma.

#### **2. Što morate znati prije nego primite CARVYKTI**

##### **Ne smije Vam se primijeniti CARVYKTI**

- ako ste alergični na bilo koji sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na bilo koji sastojak lijekova koje ćete primiti radi smanjenja broja bijelih krvnih stanica u krvi (terapija za depleciju limfocita) prije liječenja lijekom CARVYKTI (pogledajte i dio 3. „Kako se CARVYKTI primjenjuje“).

Ako mislite da biste mogli biti alergični, obratite se svom liječniku za savjet.

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Prije nego što Vam se primijeni CARVYKTI obavijestite liječnika:

- ako trenutno imate ili ste nekad imali tegoba sa živčanim sustavom - kao što su napadaji, moždani udar, razvoj ili pogoršanje gubitka pamćenja
- ako imate bilo kakvih tegoba s plućima, srcem ili krvnim tlakom (nizak ili povišen)
- ako imate jetrenih ili bubrežnih tegoba
- ako imate znakove ili simptome bolesti presatka protiv primatelja. Ovo se događa kada transplantirana stanica napadne Vaše tijelo, uzrokujući simptome kao što su osip, mučnina, povraćanje, proljev i krvave stolice.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku prije nego što primite CARVYKTI.

### **Pretrage i pregledi**

#### **Prije nego što Vam primijeni CARVYKTI, liječnik će Vam:**

- provjeriti razine krvnih stanica u Vašoj krvi
- provjeriti pluća, srce i krvni tlak
- provjeriti imate li znakova infekcije - ako imate, primit ćete terapiju za infekciju prije liječenja lijekom CARVYKTI
- provjeriti pogoršava li se Vaš rak
- provjeriti imate li infekciju virusom hepatitisa B, hepatitisa C ili HIV-om
- provjeriti jeste li se cijepili u proteklih 6 tjedana odnosno planirate li se cijepiti u sljedećih nekoliko mjeseci

#### **Nakon liječenja s lijekom CARVYKTI, liječnik će Vam:**

- redovito provjeravati krvnu sliku jer može doći do smanjenja broja krvnih stanica i drugih sastavnica krvi

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite vrućicu, zimicu ili bilo kakve znakove ili simptome infekcije, umor, modrice ili krvarenje.

### **Pripazite na ozbiljne nuspojave**

Postoje ozbiljne nuspojave koje ćete odmah morati prijaviti svome liječniku ili medicinskoj sestri i koje mogu zahtijevati traženje hitne medicinske pomoći. Pogledajte dio 4, odlomak „Ozbiljne nuspojave“.

### **Djeca i adolescenti**

CARVYKTI se ne smije primijeniti u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer ovaj lijek nije ispitan u toj dobnoj skupini te nije poznato je li siguran i djelotvoran.

### **Drugi lijekovi i CARVYKTI**

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebno obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate:

- lijekove koji oslabljuju imunost sustav poput kortikosteroida.

Ti lijekovi mogu utjecati na učinak lijeka CARVYKTI.

### **Cjepiva i CARVYKTI**

Ne smijete primiti određena cjepiva koja se zovu živa cjepiva:

- unutar 6 tjedana prije primjene kratkog ciklusa kemoterapije (koja se zove kemoterapija za depleciju limfocita) koja će Vaše tijelo pripremiti za primanje stanica sadržanih u lijeku CARVYKTI
- tijekom oporavka imunostnog sustava nakon liječenja lijekom CARVYKTI

Recite svom liječniku ako trebate primiti bilo koje cjepivo.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

- Naime, nisu poznati učinci lijeka CARVYKTI u trudnica ili dojilja.

- CARVYKTI bi mogao naškoditi Vašem nerođenom djetetu ili dojenčetu.

Ako zatrudnite ili posumnjate na trudnoću nakon liječenja lijekom CARVYKTI, odmah se obratite liječniku.

Prije početka liječenja morate napraviti test na trudnoću. CARVYKTI se smije primijeniti samo ako rezultati tog testa pokažu da niste trudni.

Ako ste primili liječenje lijekom CARVYKTI, morate razgovarati sa svojim liječnikom o bilo kojim planovima o budućim trudnoćama.

### **Upravljanje vozilima i rad s alatima ili strojevima**

CARVYKTI može značajno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada s alatima ili strojevima jer uzrokuje nuspojave koje mogu dovesti do:

- umora
- poremećaja ravnoteže i koordinacije
- smetenosti, slabosti ili omaglice

Nemojte upravljati vozilima ni raditi s alatima ili strojevima najmanje 8 tjedana nakon primjene lijeka CARVYKTI ili ako se ti simptomi ponovno jave.

### **CARVYKTI sadrži dimetilsulfoksid (DMSO) i kanamicin**

Ovaj lijek sadrži DMSO (tvar koja se koristi za čuvanje smrznutih stanica), a može sadržavati i kanamicin (aminoglikozidni antibiotik) u tragovima. Obje navedene tvari u nekim slučajevima mogu uzrokovati alergijske reakcije. Liječnik će Vas nadzirati na prisustvo bilo kakvih znakova moguće alergijske reakcije.

## **3. Kako se CARVYKTI primjenjuje**

CARVYKTI će Vam uvijek dati zdravstveni radnik u kvalificiranom centru za liječenje.

### **Priprema lijeka CARVYKTI iz Vaših vlastitih krvnih stanica**

Budući da se CARVYKTI proizvodi iz Vaših vlastitih bijelih krvnih stanica, od Vas će se prikupiti krvne stanice za pripremu lijeka.

- Liječnik će Vam uz pomoć katetera (cjevčice) umetnutog u venu izvaditi malu količinu krvi.
- Iz izvađene krvi izdvojit će se određena količina bijelih krvnih stanica, a ostatak krvi vratit će se u venu. Taj se postupak naziva „leukafereza“.
- Postupak može potrajati 3 - 6 sati, a možda će se morati i ponoviti.
- Vaše bijele krvne stanice poslat će se u proizvodni pogon, u kojem će se modificirati da bi se proizveo CARVYKTI. Taj proces traje približno 4 tjedna.
- Tijekom proizvodnje lijeka CARVYKTI možda ćete primiti druge lijekove za liječenje multiplog mijeloma kako se bolest ne bi pogoršala.

### **Lijekovi koje ćete primiti prije liječenja lijekom CARVYKTI**

**Nekoliko dana prije liječenja** - primiti ćete terapiju koja se zove „terapija za depleciju limfocita“, koja će pripremiti Vaše tijelo za liječenje lijekom CARVYKTI. Ta terapija smanjuje broj bijelih krvnih stanica u krvi kako bi se genetički modificirane bijele krvne stanice sadržane u lijeku CARVYKTI mogle umnažati kad se vrate u Vaše tijelo.

**30 - 60 minuta prije liječenja** - možda ćete primiti neke druge lijekove, koji mogu uključivati:

- antihistaminske lijekove, a koriste se za liječenje alergijskih reakcija - kao što je difenhidramin
- lijekove za vrućicu - kao što je paracetamol

Liječnik ili medicinska sestra pažljivo će provjeriti je li CARVYKTI koji Vam se daje dobiven iz Vaših vlastitih bijelih krvnih stanica.

## **Kako će Vam se primijeniti CARVYKTI**

CARVYKTI je jednokratna terapija. Primit ćete ga samo jednom.

- Liječnik ili medicinska sestra dat će Vam lijek CARVYKTI kapanjem u venu. To se zove „intravenska infuzija“ i traje obično manje od 60 minuta.

CARVYKTI je genetički modificirana verzija Vaših vlastitih bijelih krvnih stanica.

- Zdravstveni radnik koji rukuje lijekom CARVYKTI poduzet će odgovarajuće mjere opreza da bi spriječio mogući prijenos zaraznih bolesti.
- Osim toga, slijedit će nacionalne smjernice za čišćenje i zbrinjavanje materijala koji je bio u doticaju s lijekom CARVYKTI.

## **Nakon što Vam se primijeni CARVYKTI**

- Nakon što Vam se primijenio CARVYKTI, trebate još najmanje 4 tjedna ostati u blizini bolnice u kojoj ste liječeni.
  - Najmanje 14 dana nakon što Vam se primijeni CARVYKTI morat ćete svakodnevno dolaziti u bolnicu kako bi liječnik mogao provjeriti djeluje li lijek i zbrinuti moguće nuspojave. U slučaju razvoja ozbiljnih nuspojava možda ćete morati ostati u bolnici dok se te nuspojave ne stave pod kontrolu i dok ne budete mogli sigurno otići.
  - Ako propustite bilo koji dogovoreni posjet, što prije nazovite svog liječnika ili kvalificirani centar za liječenje i dogovorite novi termin.
- Od Vas će se tražiti da se upišete u registar u sklopu kojega ćete biti praćeni tijekom najmanje 15 godina radi praćenja Vašeg zdravlja i boljeg razumijevanja dugoročnih učinaka lijeka CARVYKTI.
- Prisutnost lijeka CARVYKTI u krvi može utjecati na neke testove na HIV koji su dostupni na tržištu i dati lažno pozitivne rezultate premda ste možda negativni na HIV.
- Nakon što primite CARVYKTI, ne smijete darivati krv, organe, tkiva ni stanice za presađivanje.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. CARVYKTI može uzrokovati ozbiljne i po život opasne nuspojave.

### **Ozbiljne nuspojave**

Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava, koje mogu biti teške ili čak smrtonosne.

- Ozbiljna reakcija imunskog sustava koja se zove „sindrom otpuštanja citokina (CRS)“, čiji znakovi mogu biti:

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- zimica, vrućica (temperatura od 38°C ili više).
- ubrzani otkucaji srca, otežano disanje
- nizak krvni tlak, koji može uzrokovati omaglicu ili ošamućenost

- Učinci na živčani sustav, čiji se simptomi mogu javiti nekoliko dana ili tjedana nakon primjene infuzije i koji na početku mogu biti jedva primjetni. Neki od tih simptoma mogu biti znakovi ozbiljne reakcije imunskog sustava koja se zove „sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava“ (ICANS) ili znakovi i simptomi parkinsonizma:

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smetenost
- smanjena sposobnost reagiranja, dezorijentiranost, tjeskoba, gubitak pamćenja
- otežan govor ili nerazgovijetan govor
- usporeni pokreti, promjene u rukopisu

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- gubitak koordinacije, koji utječe na kretanje i ravnotežu
- otežano čitanje, pisanje i razumijevanje riječi
- promjene osobnosti, koje mogu uključivati manju razgovorljivost, gubitak interesa za određene aktivnosti i smanjenu izražajnost lica

- CARVYKTI može povećati rizik od životno ugrožavajućih infekcija koje mogu imati smrtni ishod.

Ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava, odmah potražite liječničku pomoć.

### **Ostale nuspojave**

U nastavku su navedene ostale nuspojave. Recite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od tih nuspojava.

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- infekcija nosa, sinusa ili grla (prehlada)
- bakterijska infekcija
- kašalj, nedostatak zraka
- glavobolja
  
- bol, uključujući bol u mišićima i zglobovima
- bol u trbuhu
- oticanje uzrokovano nakupljanjem tekućine u tijelu
- izrazit umor
- mučnina (osjećaj mučnine), smanjen tek, zatvor, povraćanje, proljev
  
- poteškoće s pokretom, uključujući mišićne grčeve, stezanje mišića
- oštećenje živaca koje može uzrokovati trnce, utnulost, bol ili gubitak osjeta boli
- niska razina protutijela koja se zovu imunoglobulini u krvi - što može dovesti do infekcija
- niska razina kisika u krvi koja uzrokuje nedostatak zraka, kašalj, glavobolju i smetenost
- povišen krvni tlak
  
- odstupanja u nalazima krvnih pretraga:
  - nizak broj bijelih krvnih stanica (uključujući neutrofile i limfocite), koji može biti praćen infekcijom i vrućicom
  - niske razine krvnih pločica (stanica koje pridonose zgrušavanju krvi) i crvenih krvnih stanica
  - niska razina kalcija, natrija, kalija, magnezija i fosfata u krvi
  - niska razina jedne vrste proteina u krvi koji se zove albumin
  - niska razina jedne vrste proteina u krvi koji se zove fibrinogen, što otežava zgrušavanje krvi
  - povišene razine proteina koji se zove feritin u krvi
  - povišene razine enzima koji se zovu alkalna fosfataza, laktat dehidrogenaza, gama-glutamilttransferaza i transaminaze u krvi

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- upala pluća (plućna infekcija)
- virusna infekcija
- gljivična infekcija
- teška infekcija u cijelom tijelu (sepsa)
- infekcija jednom vrstom virusa herpesa pod nazivom citomegalovirus
  
- zatajenje bubrega
- nepravilni otkucaji srca
- krvarenje, koje može biti teško

- ozbiljna reakcija imunskog sustava koja zahvaća krvne stanice i može dovesti do povećanja jetre i slezene, a zove se „hemofagocitna limfohistiocitoza“
- nevoljno drhtanje mišića
- poteškoće sa spavanjem
- blaga slabost mišića uzrokovana oštećenjem živca
- izrazita smetenost
- trnci, utrnulost i bol u šakama i stopalima, otežano hodanje, slabost nogu i/ili ruku i otežano disanje
- utrnulost lica, otežano pomicanje mišića lica i očiju
- visoka razina bilirubina u krvi
- krvni ugrušak
- kožni osip
- povišena razina jedne vrste proteina koji se zove C-reaktivni protein u krvi, što može ukazivati na infekciju ili upalu

Ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri. Nemojte pokušavati sami liječiti simptome drugim lijekovima.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati CARVYKTI**

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici spremnika i infuzijske vrećice nakon „EXP“.

Lijek se mora čuvati zamrznut u plinovitoj fazi tekućeg dušika ( $\leq -120$  °C) sve do odmrzavanja radi primjene.

Lijek se ne smije ponovno zamrzavati.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što CARVYKTI sadrži**

Djelatna tvar je ciltakaptagen autoleucel.

Jedna infuzijska vrećica lijeka CARVYKTI sadrži disperziju stanica ciltakaptagen autoleucela koja sadrži  $3,2 \times 10^6$  do  $1 \times 10^8$  CAR-pozitivnih vijabilnih T stanica suspendiranih u otopini za kriopohranu.

Infuzijska vrećica sadrži 30 ml ili 70 ml disperzije za infuziju.

Drugi sastojci su otopina (Cryostor CS5) koja se koristi za čuvanje zamrznutih stanica (pogledajte dio 2. „CARVYKTI sadrži DMSO i kanamicin“).

Ovaj lijek sadrži genetički modificirane ljudske stanice.

## **Kako CARVYKTI izgleda i sadržaj pakiranja**

CARVYKTI je bezbojna do bijela (uključujući različite nijanse bijele, žute i ružičaste boje) disperzija stanica za infuziju volumena 30 ml ili 70 ml, koja dolazi u infuzijskoj vrećici od 50 ml ili 250 ml, zasebno zapakovanoj u aluminijskoj kaseti za kriopohranu.

## **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

## **Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.**

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”.

To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

**Ostali izvori informacija**

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>

-----  
Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

CARVYKTI se ne smije ozračivati jer bi zračenje moglo dovesti do inaktivacije lijeka.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka



Unutar zdravstvene ustanove CARVYKTI treba prenositi u zatvorenim, nelomljivim i nepropusnim spremnicima.

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Zdravstveni radnici koji rukuju lijekom CARVYKTI trebaju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nošenje rukavica, zaštitne odjeće i zaštite za oči) kako bi se spriječio mogući prijenos zaraznih bolesti.

CARVYKTI se u svakom trenutku mora čuvati na temperaturi  $\leq -120^{\circ}\text{C}$  sve do odmrzavanja vrećice radi primjene infuzije.

#### Priprema lijeka prije primjene

Vrijeme odmrzavanja lijeka CARVYKTI mora biti usklađeno s vremenom infuzije; vrijeme infuzije mora se unaprijed potvrditi te u skladu s time prilagoditi početak odmrzavanja lijeka kako bi CARVYKTI bio dostupan za infuziju kad je bolesnik spreman. Lijek treba primijeniti odmah nakon odmrzavanja, a infuzija se mora dovršiti unutar 2,5 sati od odmrzavanja lijeka.

- Prije pripreme lijeka CARVYKTI treba potvrditi bolesnikov identitet provjerom odgovara li bolesnikov identitet identifikacijskim podacima navedenima na kaseti za kriopohranu s lijekom CARVYKTI i u Listu s informacijama o seriji. Infuzijska vrećica s lijekom CARVYKTI ne smije se izvaditi iz kasete za kriopohranu ako specifični podaci o bolesniku navedeni na naljepnici ne odgovaraju identitetu bolesnika kojemu je lijek namijenjen.
- Tek nakon što se potvrdi identitet bolesnika, infuzijska vrećica s lijekom CARVYKTI može se izvaditi iz kasete za kriopohranu.
- Prije odmrzavanja infuzijsku vrećicu treba pregledati kako bi se utvrdila moguća oštećenja spremnika, poput lomova ili pukotina. Ako je vrećica oštećena, nemojte primijeniti lijek i obratite se tvrtki **Janssen-Cilag International NV**.

#### *Odmrzavanje*

- Prije odmrzavanja infuzijsku vrećicu treba staviti u plastičnu vrećicu sa zatvaračem.
- CARVYKTI treba odmrzavati na temperaturi od  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  koristeći ili vodenu kupelj ili uređaj za suho odmrzavanje sve dok u infuzijskoj vrećici više ne bude vidljivog leda. Ukupno vrijeme od početka do završetka odmrzavanja ne smije biti dulje od 15 minuta.
- Infuzijsku vrećicu treba izvaditi iz plastične vrećice sa zatvaračem i obrisati. Sadržaj infuzijske vrećice treba nježno promiješati da bi se raspršile nakupine staničnog materijala. Ako su nakupine stanica i dalje vidljive, sadržaj vrećice treba nastaviti nježno miješati. Male nakupine staničnog materijala trebale bi se raspršiti nježnim ručnim miješanjem. CARVYKTI se prije infuzije ne smije filtrirati u drugi spremnik, ispirati, centrifugirati i/ili ponovno suspendirati u novom mediju.
- Odmrznuti lijek ne smije se ponovno zamrzavati ni čuvati u hladnjaku.

#### *Primjena*

- CARVYKTI je namijenjen samo za jednokratnu autolognu primjenu.
- Prije infuzije i tijekom razdoblja oporavka mora se osigurati dostupnost tocilizumaba i opreme za hitne slučajeve. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan radi nestašice koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, osigurajte da su na mjestu primjene dostupne primjerene zamjenske mjere za liječenje CRS-a umjesto tocilizumaba.
- Potrebno je potvrditi odgovara li bolesnikov identitet identifikacijskim podacima na infuzijskoj vrećici s lijekom CARVYKTI i u Listu s informacijama o seriji. CARVYKTI se ne smije primijeniti ako specifični podaci o bolesniku navedeni na naljepnici ne odgovaraju identitetu bolesnika kojemu je lijek namijenjen.
- Nakon odmrzavanja, cjelokupni sadržaj vrećice s lijekom CARVYKTI treba primijeniti intravenskom infuzijom unutar 2,5 sati na sobnoj temperaturi ( $20^{\circ}\text{C}$  do  $25^{\circ}\text{C}$ ), koristeći komplet za infuziju s ugrađenim (*in-line*) filtrom. Infuzija obično traje manje od 60 minuta.
- NE smije se koristiti filter za leukocitnu depleciju.
- Tijekom infuzije lijeka CARVYKTI sadržaj vrećice treba nježno miješati da bi se raspršile nakupine stanica.

- Nakon što se primijeni cjelokupni sadržaj vrećice, infuzijsku liniju (uključujući ugrađeni filter) treba isprati otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) kako bi se osigurala primjena cijele doze lijeka.

Mjere opreza koje treba poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

Neiskorištenim lijekom i svim materijalima koji su bili u doticaju s lijekom CARVYKTI (kruti i tekući otpad) treba rukovati i zbrinuti ih kao potencijalno zarazni otpad u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla.

Mjere koje je potrebno poduzeti kod nehotećnog izlaganja lijeku

U slučaju nehotećnog izlaganja lijeku treba slijediti nacionalne smjernice za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla. Radne površine i materijali koji su potencijalno bili u doticaju s lijekom CARVYKTI moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.