

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir

1. HEITI LYFS

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ frumur innrennslislyf, ördreifa.

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

CARVYKTI (ciltacabtagen autoleucel) er lyf sem byggist á samgena erfðabreyttum frumum, sem inniheldur T-frumur sem eru veiruleiddar *ex vivo* með lentiveirufurju sem er vanhæf til fjölgunar og kóðar fyrir and-BCMA (anti-B cell maturation antigen) blendingsvakaviðtaka (chimeric antigen receptor, CAR), sem samanstendur af tveimur stökum mótefnahneppum sem tengd eru við 4-1BB hjálparboðshneppi og CD3-zeta boðshneppi.

2.2 Innihaldslýsing

Hver innrennslispoki með CARVYKTI sem er ætlaður ákveðnum sjúklingi inniheldur ciltacabtagen autoleucel í lotuháðum styrkleika af samgena T frumum sem hafa verið erfðabreyttar til að tjá and-BCMA blendingsvakaviðtaka (CAR jákvæðar lífvænlegar T frumur) (sjá kafla 4.2). Lyfinu er pakkað í einn innrennslispoka sem inniheldur frumuördreifðu til innrennslis með $3,2 \times 10^6$ til 1×10^8 CAR jákvæðum lífvænlegum T frumum dreifðum í verndandi frystilausn (cryopreservative solution).

Innrennslispoki inniheldur 30 ml eða 70 ml af innrennslislyfi, ördreifðu.

Samsetning frumna og endanlegur frumufjöldi fer eftir þyngd sjúklings og er breytilegur milli lota hvers sjúklings. Auk T frumna er hugsanlegt að náttúrulegar drápsfrumur (NK) séu til staðar.

Magnbundnar upplýsingar um lyfið svo sem heildarstyrkleiki lífvænlegra frumna, rúmmál ördreifunnar og heildarfjöldi CAR jákvæðra frumna í hverjum poka og afhentur skammtur er tilgreint á upplýsingablaði um lotuna sem fylgir frystihulstrinu sem er notað til flutnings CARVYKTI.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtur af CARVYKTI inniheldur 0,05 ml af dímetýlsúlfoxíði (DMSO) í hverjum ml og kanamycinleifar (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, ördreifa.

Litlaus eða hvít ördreifa með blæbrigðum af hvítu, gulu og bleiku.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

CARVYKTI er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með mergæxli sem eru endurkomin eða svara ekki meðferð og sem hafa fengið að minnsta kosti þrjár fyrri meðferðir m.a. með

ónæmistemprandi lyfi, próteasómhemli og and-CD38 mótefni og hafa sýnt fram á versnun sjúkdómsins í síðustu meðferðinni.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

CARVYKTI verður að gefa á fullgildu sjúkrahúsi/læknastofu.

Hefja á meðferð undir stjórn og eftirliti heilbrigðisstarfsmanns með reynslu af meðferð illkynja sjúkdóma í blóði og þjálfuðum í lyfjagjöf og meðferð sjúklinga sem fá CARVYKTI.

Áður en innrennsli hefst á minnst einn skammtur af tocilizumabi að vera tiltækur á fullgilda sjúkrahúsinu/læknastofunni til þess að nota ef boðefnafár (cytokine release syndrome, CRS) kemur fram, ásamt aðgangi að viðbótarskammti innan 8 klst. frá hverjum skammti (sjá kafla 4.4). Í þeim undantekningartilvikum þar sem tocilizumab er ekki fáanlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskortsskrá hjá Lyfjastofnun Evrópu, verða önnur viðeigandi úrræði til að meðhöndla boðefnafár á stað tocilizumabs að vera tiltæk áður en innrennsli hefst.

Neyðarþúnaður verður að vera til staðar áður en innrennsli hefst og þegar sjúklingurinn er að ná sér.

Skammtar

CARVYKTI er ætlað til samgena notkunar (sjá kafla 4.4).

Meðferðin samanstendur af stökum skammti til innrennslis sem inniheldur ördreiflu af CAR jákvæðum lífvænlegum T frumum í einum innrennslispoka.

Markskammturinn er $0,75 \times 10^6$ CAR jákvæðar lífvænlegar T frumur/kg líkamsþyngdar (ekki stærri en 1×10^8 CAR jákvæðar lífvænlegar T frumur).

Sjúklingar 100 kg og léttari: $0,5 - 1 \times 10^6$ CAR jákvæðar lífvænlegar T frumur/kg líkamsþyngdar.

Sjúklingar þyngri en 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^8$ CAR jákvæðar lífvænlegar T frumur (ekki byggt á þyngd).

Sjá upplýsingablaðið um lotuna sem fylgir lyfinu fyrir frekari upplýsingar um skammtinn.

Millimeðferð

Íhuga ætti millimeðferð samkvæmt vali meðferðarlæknis fyrir innrennsli með CARVYKTI til þess að draga úr æxlisbyrði eða halda sjúkdómnum stöðugum (sjá kafla 4.4).

Undirbúningsmeðferð (eitilfrumnaeyðandi meðferð)

Eitilfrumnaeyðandi meðferð á að fresta ef sjúklingum hefur fengið alvarlegar aukaverkanir eftir fyrri millimeðferðir (m.a. klínískt marktæka virka sýkingu, eiturverkanir á hjarta og eiturverkanir á lungu) (sjá kafla 5.1).

Áður en eitilfrumnaeyðandi meðferð er hafin á að staðfesta að CARVYKTI sé tiltækt.

Eitilfrumnaeyðandi meðferð með cyclofosfamíði 300 mg/m^2 í bláæð og fludarabíni 30 mg/m^2 í bláæð á að gefa daglega í 3 daga. CARVYKTI innrennsli á að gefa 5 til 7 dögum eftir að eitilfrumnaeyðandi meðferð var hafin. Ef lengri tími en 14 dagar líða áður en eiturverkanir vegna eitilfrumnaeyðandi meðferðar ganga til baka að stigi 1 eða lægra, sem veldur þannig töf á gjöf CARVYKTI, á að hefja eitilfrumnaeyðandi meðferð á ný eftir minnst 21 dag frá fyrsta skammti fyrstu eitilfrumnaeyðandi meðferðar.

Fyrir breytingar á skömmtum cyclofosfamíðs og fludarabíns sjá samantektir á eiginleikum cyclofosfamíðs og fludarabíns.

Lyfjaforgjöf

Eftirfarandi lyf á að gefa öllum sjúklingum 30 til 60 mínútum fyrir innrennsli með CARVYKTI:

- Hitalækkandi lyf (parasetamól 650 til 1.000 mg til inntöku eða í bláæð).
- Andhistamín (dífenhýdramín 25 til 50 mg eða jafngildi þess til inntöku eða í bláæð).

Forðast á fyrirbyggjandi notkun altækra barkstera þar sem þeir geta truflað virkni CARVYKTI.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammt hjá sjúklingum ≥ 65 ára.

Sjúklingar sermijákvæðir fyrir lifrabólgu B veiru (HBV), lifrabólgu C veiru (HCV) eða alnæmisveiru (HIV)

Sem stendur er engin reynsla af framleiðslu CARVYKTI fyrir sjúklinga sem eru jákvæðir fyrir HIV, virkri HBV eða virkri HCV sýkingu. Skima verður fyrir HBV, HCV og HIV og öðrum sýkingavöldum áður en frumum fyrir framleiðslu lyfsins er safnað.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun CARVYKTI hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

CARVYKTI er eingöngu til notkunar í bláæð.

EKKI má nota hvítfrumnaeyðandi síu.

Undirbúningur CARVYKTI fyrir innrennsli

Áður en innrennsli hefst og þegar sjúklingurinn er að ná sér verður að tryggja að tocilizumab eða viðeigandi valkostir, í þeim undantekningartilvikum þar sem tocilizumab er ekki fáanlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskortsskrá hjá Lyfjastofnun Evrópu, ásamt neyðarbúnaði séu til taks.

Fyrir innrennsli verður að staðfesta að auðkenni sjúklings samsvari einkvæmum upplýsingum um sjúkling á CARVYKTI frystihulstrinu, innrennslispokanum og upplýsingablaðinu um lotuna. (sjá kafla 4.4).

Ekki má þíða lyfið fyrr en rétt fyrir notkun. Samræma á tímasetningu fyrir þíðingu CARVYKTI og innrennsli; staðfesta á innrennslitímamann fyrirfram og aðlaga á tímann sem byrjað er að þíða lyfið þannig að CARVYKTI sé tilbúið fyrir innrennsli þegar sjúklingurinn er tilbúinn. Þegar lyfið hefur þíðnað á að gefa það strax og innrennslinu á að vera lokið innan 2,5 klst. frá þíðingu.

Sjá ítarlegar leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning, gjöf, viðbrögð vegna útsetningar fyrir slysi og förgun CARVYKTI.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Huga verður að frábendingum fyrir eitilfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð og stuðningsmeðferð.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Fylgja verður kröfum um rekjanleika hátæknimeðferðarlyfja sem byggjast á frumum. Til að tryggja rekjanleika á að geyma heiti lyfsins, lotunúmerið og nafn sjúklingsins sem fékk meðferðina í 30 ár eftir fyrningardagsetningu lyfsins.

Almennt

Samgena notkun

CARVYKTI er einungis til samgena notkunar og má ekki undir nokkrum kringumstæðum gefa öðrum sjúklingum. Ekki má gefa CARVYKTI innrennsli nema upplýsingar á miða lyfsins og á upplýsingablaði um lotuna samsvari auðkenni sjúklings.

Klínískt mat fyrir innrennsli með CARVYKTI

CARVYKTI innrennsli á að fresta ef eitthvað af eftirfarandi á við um sjúklinginn:

- klínískt marktæk virk sýking eða bólguraskanir,
- ≥ 3 . stigs eiturvekanir aðrar en á blóð vegna eitilfrumnaeyðandi meðferðar með cyclofosfamíði og fludarabíni, fyrir utan 3. stigs ógleði, uppköst, niðurgang eða hægðatregðu. CARVYKTI innrennsli á að fresta þar til þessar aukaverkanir hafa náð ≤ 1 . stigi,
- virk hýsilsótt (graft versus host disease).

Sjúklingar með virkan eða sögu um verulegan sjúkdóm í miðtaugakerfi eða ófullnægjandi nýrna-, lifrar-, lungna- eða hjartastarfsemi eru líklegri til að vera berskjaldaðri fyrir afleiðingum aukaverkana sem lýst er hér á eftir og fylgjast þarf sérstaklega með þeim. Engin reynsla er af notkun CARVYKTI hjá sjúklingum með mergæxli sem hefur áhrif á miðtaugakerfið eða aðra fyrri miðtaugakerfissjúkdóma sem eru klínískt mikilvægir.

Verkun/öryggi CARVYKTI hjá sjúklingum sem hafa áður verið útsettir fyrir öðrum and-BCMA meðferðum er ekki þekkt.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um verkun/öryggi CARVYKTI hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir aftur.

Eftirlit eftir innrennsli

Fylgjast á daglega með sjúklingum í 14 daga eftir CARVYKTI innrennsli á fullgildu sjúkrahúsi/læknastofu og reglulega í 2 vikur eftir CARVYKTI innrennsli með tilliti til teikna og einkenna boðefnafárs, áhrifa á taugar og annarra eiturvekana (sjá kafla 4.4).

Sjúklingum á að gefa fyrirmæli um að vera nálægt fullgildu sjúkrahúsi/læknastofu í minnst 4 vikur eftir innrennsli.

Boðefnafár (cytokine release syndrome, CRS)

Boðefnafár þ.m.t. banvæn eða lífshættuleg viðbrögð geta komið fram eftir CARVYKTI innrennsli.

Svo til allir sjúklingar upplifðu boðefnafár eftir CARVYKTI innrennsli og var meirihluti þeirra 1. eða 2. stigs (sjá kafla 4.8). Miðgildi tíma frá CARVYKTI innrennsli (dagur 1) þar til boðefnafár kom fram var 7 dagar (á bilinu: 1 til 12 dagar). Hjá u.þ.b. 90% sjúklinga kom boðefnafár fram eftir dag 3 frá CARVYKTI innrennsli.

Í næstum öllum tilvikum stóð boðefnafár yfir í 1 til 15 daga (miðgildi tímalengdar, 4 dagar). Hjá 90% sjúklinga stóð boðefnafár yfir í ≤ 7 daga.

Klínísk teikn og einkenni boðefnafárs geta falið í sér en takmarkast ekki við hita (með eða án kuldahrolls), hroll, lágbrýsting, súrefnisskort og hækkuð lifrarentím. Fylgikvillar boðefnafárs sem geta verið lífshættulegir eru m.a. vanstarfsemi hjarta, eiturvekanir á taugar og eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH). Sjúklingar sem fá eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti geta verið í aukinni hættu á verulegum blæðingum. Fylgjast á náið með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna þessara tilvika m.a. með hita. Áhættuþættir verulegs boðefnafárs eru m.a. mikil æxlisbyrði fyrir innrennsli, virk sýking og hiti kemur snemma fram eða er viðvarandi í 24 klst. meðan á meðferð við einkennum stendur.

Fresta á innrennsli með CARVYKTI ef alvarlegar aukaverkanir vegna undangenginna eitilfrumnaeyðandi- eða millimeðferða hafa ekki gengið til baka (m.a. eiturvekun á hjarta og lungu), við hraðan sjúkdómsframgang og klínískt marktæka virka sýkingu (sjá kafla 4.2). Beita á viðeigandi fyrirbyggjandi meðferð og lækningu meðferð vegna sýkinga og tryggja að virkar sýkingar hafi gengið til baka að fullu fyrir CARVYKTI innrennsli. Sýkingar geta einnig komið fram samhliða boðefnafári og aukið hættu á banvænum tilvikum.

Áður en innrennsli hefst á að tryggja að minnst einn skammtur af tocilizumabi sé til taks ef boðefnafár kemur fram. Fullgilda sjúkrahúsið/læknastofan verður að hafa aðgang að viðbótarskammti af tocilizumabi innan 8 klst. frá hverjum skammti. Í þeim undantekningartilvikum þar sem tocilizumab er ekki fáanlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskortsskrá hjá Lyfjastofnun Evrópu, verða önnur viðeigandi úrræði til að meðhöndla boðefnafár í stað tocilizumabs að vera tiltæk á sjúkrahúsinu/lækna-

stofunni. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna boðefnafárs daglega í 14 daga eftir CARVYKTI innrennsli á fullgildu sjúkrahúsi/læknastofu og reglulega í tvær vikur til viðbótar eftir CARVYKTI innrennsli.

Ráðleggja á sjúklingum að leita læknishjálpar tafarlaust hvenær sem teikn eða einkenni boðefnafárs koma fram. Um leið og vart verður einkenna boðefnafárs á að meta sjúklinginn tafarlaust með tilliti til sjúkrahúsinnlagnar og hefja meðferð þ.m.t. stuðningsmeðferð, meðferð með tocilizumabi eða tocilizumabi og barksterum eins og fram kemur í töflu 1 hér á eftir.

Íhuga á mat með tilliti til eítíl- og trafrumnagers með rauðkornaáti hjá sjúklingum með verulegt boðefnafár eða boðefnafár sem svarar ekki meðferð. Hjá sjúklingum með mikla æxlisbyrði fyrir innrennsli, hita sem kemur snemma fram eða er viðvarandi í 24 klst. á að íhuga að gefa tocilizumab snemma. Forðast á notkun mergvaxtarþáttar, sérstaklega GM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulating factor) þegar boðefnafár er til staðar. Huga á að því að minnka upphafssjúkdómsbyrði með millimeðferð fyrir innrennsli með CARVYKTI hjá sjúklingum með mikla æxlisbyrði (sjá kafla 4.2).

Meðhöndlun boðefnafárs í tengslum við CARVYKTI

Ef grunur er um boðefnafár skal meðhöndla samkvæmt leiðbeiningum í töflu 1. Veita á stuðningsmeðferð vegna boðefnafárs (m.a. en takmarkast ekki við hitalækkandi lyf, vökvagjöf í bláæð, æðaþrengjandi lyf, viðbótarsúrefni o.s.frv.) eftir því sem við á. Íhuga á rannsóknastofupróf til þess að fylgjast með dreifðri blóðstorknun, blóðgildum sem og lungna-, hjarta-, nýrna- og lifrarstarfsemi. Íhuga má önnur einstofna mótefni sem beinast að frumuboðefnum (t.d. anti-IL1 og/eða anti-TNF α) eða meðferð sem beinist að því að draga úr og útrýma CAR-T frumum hjá sjúklingum sem fá boðefnafár á háu stigi og eítíl- og trafrumnager með rauðkornaáti sem eru áfram veruleg eða lífshættuleg eftir gjöf tocilizumabs og barkstera.

Ef grunur er um eiturvekanir á taugar samhliða boðefnafári á að gefa:

- Barkstera í samræmi við stórtækt inngríp byggt á stigi boðefnafárs og eiturvekana á taugar í töflu 1 og 2,
- Tocilizumab í samræmi við stig boðefnafárs í töflu 1,
- Flogaveikilyf í samræmi við eiturvekanir á taugar í töflu 2.

Tafla 1: Stig boðefnafárs og leiðbeiningar um aðgerðir

Stig boðefnafárs ^a	Tocilizumab ^b	Barksterar ^f
1. stig Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Íhuga má tocilizumab 8 mg/kg í bláæð á 1 klst. (ekki meira en 800 mg).	Á ekki við.
2. stig Einkenni sem krefjast og svara miðlungs inngrípi. Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ásamt: lágþrýstingi þar sem æðaþrengjandi lyf eru ekki nauðsynleg og/eða	Gjöf tocilizumab 8 mg/kg í bláæð á 1 klst. (ekki meira en 800 mg). Gjöf tocilizumabs endurtekin á 8 klst. fresti eftir þörfum, ef vökvagjöf í bláæð allt að 1 lítra eða auknu viðbótar-súrefni er ekki svarað.	Íhuga metylprednisolon 1 mg/kg í bláæð tvisvar á dag eða dexametason (t.d. 10 mg í bláæð á 6 klst. fresti).

<p>súrefnissskorti þar sem súrefni er nauðsynlegt með slöngu í nasir^e eða fríu flæði (blow-by)</p> <p>eða</p> <p>2. stigs líffæraeitrun.</p>	<p>Ef engar framfarir verða á 24 klst. eða ef ástand hraðversnar er gjöf tocilizumabs endurtekin og skammtur dexametasons aukinn (20 mg í bláæð á 6 til 12 klst. fresti).</p> <p>Eftir 2 skammta af tocilizumabi skal íhuga aðra and-frumu-boðefnameðferð.^d</p> <p>Hámark 3 skammtar af tocilizumabi á 24 klst. eða 4 skammtar alls.</p>	
<p>3. stig Einkenni sem krefjast og svara stórtæku inngrípi.</p> <p>Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ásamt:</p> <p>lágþrýstingi þegar eitt æðapregjandi lyf er nauðsynlegt með eða án vasópressíns. og/eða</p> <p>súrefnissskorti þar sem súrefni er nauðsynlegt með háflæðislöngu í nasir^e, andlitsgrímu, grímu sem er ekki enduröndunargríma (non-rebreather mask) eða súrefnismaska (Venturi)</p> <p>eða</p> <p>3. stigs líffæraeitrun eða 4. stigs transamínasakvilla (transaminitis).</p>	<p>Samkvæmt 2. stigs</p>	<p>Gjöf metylprednisolons 1 mg/kg í bláæð tvisvar á dag eða dexametason (t.d. 10 mg í bláæð á 6 klst. fresti).</p>
<p>lágþrýstingi þegar eitt æðapregjandi lyf er nauðsynlegt með eða án vasópressíns. og/eða</p> <p>súrefnissskorti þar sem súrefni er nauðsynlegt með háflæðislöngu í nasir^e, andlitsgrímu, grímu sem er ekki enduröndunargríma (non-rebreather mask) eða súrefnismaska (Venturi)</p> <p>eða</p> <p>3. stigs líffæraeitrun eða 4. stigs transamínasakvilla (transaminitis).</p>	<p>Ef engar framfarir verða á 24 klst. eða ef ástand hraðversnar er gjöf tocilizumab endurtekin og skammtur dexametasons aukinn (20 mg í bláæð á 6 til 12 klst. fresti).</p> <p>Ef engar framfarir verða á 24 klst. eða ef versnun er enn hröð er skipt yfir í metylprednisolon 2 mg/kg í bláæð á 12 klst. fresti.</p> <p>Eftir 2 skammta af tocilizumabi skal íhuga aðra and-frumu-boðefnameðferð.^d</p> <p>Hámark 3 skammtar af tocilizumabi á 24 klst. eða 4 skammtar alls.</p>	
<p>4. stig Lífshættuleg einkenni. Nauðsyn á öndunarstuðningi, samfelldri blóðsíun (continuous veno-venous haemodialysis (CVVHD)).</p> <p>Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ásamt:</p> <p>lágþrýstingi þegar nokkur æðapregjandi lyf eru nauðsynleg (vasópressín undanskilið) og/eða</p> <p>súrefnissskorti þar sem súrefni er nauðsynlegt með jákvæðum þrýstingi (t.d. CPAP, BiPAP, barkapræðing og öndunarvél)</p> <p>eða</p> <p>4. stigs líffæraeitrun (transamínasakvilli undanskilinn).</p>	<p>Samkvæmt 2. stigs</p>	<p>Gjöf dexametasons 20 mg í bláæð á 6 klst. fresti.</p>
<p>lágþrýstingi þegar nokkur æðapregjandi lyf eru nauðsynleg (vasópressín undanskilið) og/eða</p> <p>súrefnissskorti þar sem súrefni er nauðsynlegt með jákvæðum þrýstingi (t.d. CPAP, BiPAP, barkapræðing og öndunarvél)</p> <p>eða</p> <p>4. stigs líffæraeitrun (transamínasakvilli undanskilinn).</p>	<p>Eftir 2 skammta af tocilizumabi skal íhuga aðra and-frumu-boðefnameðferð^d. Hámark 3 skammtar af tocilizumabi á 24 klst. eða 4 skammtar alls.</p> <p>Ef engar framfarir verða á 24 klst. skal íhuga metylprednisolon (1-2 g í bláæð, endurtekið á 24 klst. fresti eftir þörfum; draga úr notkun smám saman eins og við á klínískt) eða önnur ónæmisbælandi lyf (t.d. aðrar and-T frumu meðferðir).</p>	

- ^a Samkvæmt stigakerfi ASTCT 2019 (Lee et.al, 2019), breyttu til þess að ná yfir líffæraeitrun.
- ^b Sjá nánar í lyfjaupplýsingum tocilizumabs. Hafa skal í huga aðrar ráðstafanir (sjá kafla 4.2 og 4.4).
- ^c Rakið til boðefnafárs. Hiti er ekki alltaf til staðar samhliða lágþrýstingi eða súrefnisskortum þar sem hann getur verið dulinn vegna inngríps eins og með hitalækkandi lyfjum eða and-frumuboðefnameðferð (t.d. tocilizumab eða sterar). Þótt hiti sé ekki til staðar hefur það ekki áhrif á ákvörðun um meðferð á boðefnafári. Í þeim tilvikum er meðferð við boðefnafári hafin vegna lágþrýstings og/eða súrefnisskortis og enn alvarlegra einkenna sem ekki er hægt að rekja til annarra orsaka.
- ^d Íhuga má einstofna mótEfni sem beinast að frumuboðefnum (t.d. and-IL1 eins og anakinra) samkvæmt verklagi stofnunarinnar þegar boðefnafár svarar ekki meðferð.
- ^e Lágflæði í nasir er ≤ 6 lítrar/mín. og háflæði í nasir er >6 lítrar/mín.
- ^f Meðferð með barksterum haldið áfram þar til tilvikið nær 1. stigi eða minna; dregið úr steranotkun smám saman ef heildarútsætning fyrir sterum er lengri en 3 dagar.

Eiturverkanir á taugar

Eiturverkanir á taugar eru algengar eftir meðferð með CARVYKTI og geta verið banvænar eða lífshættulegar (sjá kafla 4.8). Eiturverkanir á taugar ná yfir ICANS (heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum), eiturverkanir sem hafa áhrif á hreyfingar og taugaskilvitlega þætti með teikn og einkenni Parkinsonsheilkennis, Guillain-Barré heilkenni, úttaugakvilla og lömum í heilataugum. Sjúklingar eiga að fá ráðgjöf um teikn og einkenni þessara eiturverkana á taugar og að einhverjar þessara eiturverkana geta verið síðkomnar. Sjúklingum á að gefa fyrirmæli um að leita tafarlaust til læknis fyrir frekara mat og meðferð ef teikn og einkenni einhverra þessara eiturverkana á taugar koma fram á einhverjum tímamarki.

ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity, heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum)

Sjúklingar sem fá CARVYKTI geta fengið banvænt eða lífshættulegt ICANS eftir meðferð með CARVYKTI þ.m.t. áður en boðefnafár kemur fram, um leið og boðefnafár, þegar boðefnafár hefur gengið til baka eða án þess að boðefnafár sé til staðar. Einkennin eru m.a. málstol, hægur talandi, rithömlun, heilakvilli, minnkuð meðvitund og ruglástand.

Íhuga á að minnka upphafsjúkdómsbyrði með millimeðferð fyrir innrennsli með CARVYKTI hjá sjúklingum með mikla æxlisbyrði, sem gæti dregið úr hættu á eiturverkunum á taugar (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna ICANS í fjórar vikur eftir innrennsli. Við fyrstu merki um ICANS á tafarlaust að meta sjúklinginn með tilliti til sjúkrahúsinnlagnar og hefja stuðningsmeðferð samkvæmt leiðbeiningum í töflu 2 hér á eftir. Það getur verið mikilvægt að greina boðefnafár eða ICANS snemma og hefja ágenga meðferð til þess að koma í veg fyrir að eiturverkanir á taugar komi fram eða ágerist. Halda á áfram að fylgjast með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna eiturverkana á taugar þegar þeir hafa náð sér af boðefnafári og/eða ICANS.

Meðhöndlun eiturverkana á taugar í tengslum við CARVYKTI

Við fyrstu merki um eiturverkanir á taugar þ.m.t. ICANS á að íhuga taugafræðilegt mat. Útiloka á aðrar orsakir einkenna á taugar. Gjörgæsla og stuðningsmeðferð á við þegar um verulegar eða lífshættulegar eiturverkanir á taugar er að ræða.

Ef grunur er um boðefnafár samhliða eiturverkunum á taugar á að gefa:

- Barkstera í samræmi við stórtækt inngríp byggt á stigi boðefnafárs og eiturverkana á taugar á töflu 1 og 2,
- Tocilizumab í samræmi við stig boðefnafárs í töflu 1,
- Flogaveikilyf í samræmi við eiturverkanir á taugar í töflu 2.

Tafla 2: Leiðbeiningar um aðgerðir vegna ICANS

Stig ICANS^a	Barkstrarar
1. stig ICE skor 7-9 ^b eða skert meðvitund: sjúklingur vaknar af sjálfsdáðum.	Íhuga dexametason ^c 10 mg í bláæð á 6 til 12 klst. fresti í 2 til 3 daga. Íhuga flogaveikilyf sem eru ekki sljóvgandi (t.d. levetiracetam) til að fyrirbyggja flog.
2. stig ICE skor-3-6 ^b eða skert meðvitund: sjúklingur vaknar við rödd	Gjöf dexametason ^c 10 mg í bláæð á 6 klst. fresti í 2-3 daga eða lengur ef einkenni eru þrálát. Íhuga að draga úr steranotkun smám saman ef heildarútsetning fyrir sterum er lengri en 3 dagar. Íhuga flogaveikilyf sem eru ekki sljóvgandi (t.d. levetiracetam) til að fyrirbyggja flog.
3. stig ICE skor-0-2 ^b (Ef ICE skor er 0 en hægt er að vekja sjúkling (t.d. vakandi með algert málstol) og hægt er að meta hann) eða skert meðvitund: sjúklingur vaknar aðeins við örvun með snertingu eða flog, annaðhvort: <ul style="list-style-type: none"> • öll klínísk flog, staðbundin eða útbreidd, sem ganga hratt til baka eða • flog án krampa á heilalínuriti sem ganga til baka með inngrípi eða hækkaður innankúpuþrýstingur: staðbundinn bjúgur á taugamynd ^d .	Gjöf dexametason ^c 10 mg-20 mg í bláæð á 6 klst. fresti. Ef engar framfarir verða eftir 48 klst. eða eitruverkanir á taugar versna á að auka skammt dexametasons ^c í a.m.k. 20 mg í bláæð á 6 klst. fresti; draga úr notkun smám saman innan 7 daga EÐA auka í stóra skammta af metýlprednisoloni (1 g/dag, endurtekið á 24 klst. fresti eftir þörfum; draga úr notkun smám saman eins og við á klínískt). Íhuga flogaveikilyf sem eru ekki sljóvgandi (t.d. levetiracetam) til að fyrirbyggja flog.

<p>4. stig</p> <p>ICE skor-0^b (ekki hægt að vekja sjúkling og ekki hægt að gera ICE mat)</p> <p>eða skert meðvitund, annaðhvort:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ekki hægt að vekja sjúkling eða hann þarf kröftuga eða endurtekna örvun með snertingu til þess að vakna eða • hugstol eða dá <p>eða flog, annaðhvort:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lífshættuleg langvarandi flog (>5 mín.) eða • endurtekin klínísk flog eða flog sem sjást bara á heilariti án þess að fara aftur í upphafsástand inn á milli <p>eða sem snertir hreyfingu^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • staðbundið máttleysi eins og helftarlömun eða helftarmáttleysi <p>eða hækkaður innankúpuþrýstingur/heilabjúgur með teikn/einkenni eins og:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dreifður heilabjúgur á taugamynd eða • heilaspells- eða barkarspellsstaða eða • lömun 6. heilataugar eða • doppubjúgur eða • Cushings þrenna 	<p>Gjöf dexametason^c 10 mg-20 mg í bláæð á 6 klst. fresti.</p> <p>Ef engar framfarir verða eftir 24 klst. eða eiturverkanir á taugar versna á að auka í stóra skammta af metylprednisoloni (1-2 g/dag, endurtekið á 24 klst. fresti eftir þörfum; draga úr notkun smám saman eins og við á klínískt).</p> <p>Íhuga flogaveikilyf sem eru ekki sljóvgandi (t.d. levetiracetam) til að fyrirbyggja flog.</p> <p>Ef grunur er um hækkaðan innankúpuþrýsting/heilabjúg á að íhuga oföndun og flæðispennuaukandi meðferð (hyperosmolar therapy). Gefa stóra skammta af metylprednisoloni (1-2 g/dag, endurtekið á 24 klst. fresti eftir þörfum; draga úr notkun smám saman eins og við á klínískt) og íhuga á samráð við taugalækni eða taugaskurðlækni.</p>
---	--

ICE= Heilakvilli tengdur ónæmisverkfrumum (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy)

Ath.: Stig ICANS og meðferð er ákvarðað samkvæmt alvarlegasta tilvikinu (ICE skor, meðvitundarstig, flog, niðurstöður sem snerta hreyfingu, hækkaður innankúpuþrýstingur/ heilabjúgur), sem ekki er rakið til annarra orsaka.

^a Samkvæmt stigakerfi ASTCT 2019 viðmið fyrir stig eiturverkana á taugar (Lee et.al, 2019).

^b Ef hægt er að vekja sjúkling og hægt er að gera ICE mat (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy) samkvæmt töflu 3 hér á eftir.

^c Allar vísanir í gjöf dexametasons eiga við dexametason eða jafngildi þess.

^d Innankúpublæðing með eða án tengds bjúgs er ekki talin sem þáttur vegna eiturverkana á taugar og er ekki talið með fyrir stig ICANS. Hægt er að flokka það samkvæmt CTCAE v5.0.

^e Skjálfti og vöðvarekjakrampi í tengslum ónæmisverkfrumum meðferðir má flokka samkvæmt CTCAE v5.0, en hefur ekki áhrif á stig ICANS.

Tafla 3: Mat á heilakvilla tengdum ónæmisverkfrumum (ICE)

ICE aðferð ^a	
	Stig
Áttun: Geta til að segja til um ár, mánuð, borg, sjúkrahús	4
Nefna: Nefna 3 hluti (t.d. bent á klukku, penna, hnapp)	3
Fara eftir fyrirmælum: (t.d. „sýndu mér 2 fingur“ eða „lokaðu augunum og rektu út úr þér tunguna“)	1
Skrifa: Geta til þess að skrifa staðlaða setningu	1
Athygli: Telja afturábak í tugum frá 100	1

^a Skor með ICE aðferð:

- Skor 10: Engin skerðing
- Skor 7-9: 1. stigs ICANS
- Skor 3-6: 2. stigs ICANS

-
- Skor 0-2: 3. stigs ICANS
 - Skor 0: ekki tekst að vekja sjúkling og hann ófær um að gangast undir *ICE mat: 4. stigs ICANS

Eiturverkanir sem hafa áhrif á hreyfingar og taugaskilvitlega þætti með teikn og einkenni Parkinsonsheilkennis

Greint hefur verið frá eiturverkunum á taugar sem hafa áhrif á hreyfingar og og taugaskilvitlega þætti með teikn og einkenni Parkinsonsheilkennis í rannsóknum á CARVYKTI. Einkenni af sama tagi (cluster) sem verða á ólíkum tímum og ná yfir fleiri en eitt einkennasvið komu fram m.a. með tilliti til hreyfinga (t.d. smáskrift, skjálfti, seinhreyfni, stífleiki, hokin líkamsstaða, draga fætur við göngu), skilvitlegra þátta (t.d. minnistap, athyglisbrestur, rugl) og persónuleikabreytinga (t.d. minnkuð andlitstjáning, flatt geðslag, stífar andlitshreyfingar, málstol), sem byrjuðu oft með óljósum hætti (t.d. smáskrift, flatt geðslag) og jukust hjá sumum sjúklingum þannig að sjúklingur varð ófær til vinnu eða að sjá um sig sjálfur. Þessir sjúklingar voru allir með samsetningu tveggja eða fleiri þátta eins og mikla æxlisbyrði við upphaf (plasmafrumur í beinmerg $\geq 80\%$ eða M-prótein í sermi ≥ 5 g/dl eða óbundnar léttar keðjur í sermi ≥ 5.000 mg/l), höfðu verið með 2. stigs boðefnafár eða hærra, höfðu verið með ICANS og mikla CAR-T frumufjölgun og varanleika. Meðferð með levodopa/carbidopa (n=2) bætti ekki einkennamynd hjá þessum sjúklingum.

Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna Parkinsonsheilkennis sem geta verið síðkomin og veita á stuðningsmeðferð.

Guillain-Barré heilkenni

Greint hefur verið frá Guillain-Barré heilkenni eftir meðferð með CARVYKTI. Einkenni sem greint var frá voru í samræmi við Miller-Fisher afbrigði Guillain-Barré heilkennis, máttleysi, taltruflanir og fjöltaugabólga (polyradiculoneuritis) (sjá kafla 4.8).

Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til Guillain-Barré heilkennis. Sjúklingar sem fá úttaugakvilla á að meta með tilliti til Guillain-Barré heilkennis. Íhuga á meðferð með immúnóglóbúlíni í bláæð og blóðvökvatöku, eftir alvarleika eiturverkana.

Úttaugakvilli

Greint hefur verið frá úttaugakvilla þ.m.t. skyn-, hreyfi- eða skynhreyfikkvilla í rannsóknum með CARVYKTI.

Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna úttaugakvilla. Íhuga á meðferð með altækum barksterum í skamman tíma eftir alvarleika og framvindu teikna og einkenna.

Lömun í heilataugum

Greint var frá lömun í 7., 3., 5. og 6. heilataug sem í sumum tilvikum var báðum megin, lömun í heilataug sem ágerðist í kjölfar bata og úttaugakvilla hjá sjúklingum með lömun í heilataugum í rannsóknum á CARVYKTI.

Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna lömunar í heilataugum. Íhuga á meðferð með altækum barksterum í skamman tíma eftir alvarleika og framvindu teikna og einkenna.

Langvarandi og endurkomin frumufæð

Sjúklingar geta verið með frumufæð í nokkrar vikur eftir eitilfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð og CARVYKTI innrennsli og skal meðhöndla í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar. Í rannsókn MMY2001 fengu næstum allir sjúklingar eina eða fleiri 3. eða 4. stigs aukaverkun frumufæðar. Hjá flestum sjúklinganna var miðgildi tíma frá innrennsli þar til 3. eða 4 stigs frumufæð kom fram innan við tvær vikur og hjá meiri hluta sjúklinganna höfðu framfarir orðið að stigi 2 eða lægra á degi 30 (sjá kafla 4.8).

Fylgjast á með fjölda blóðkorna fyrir og eftir CARVYKTI innrennsli. Íhuga á stuðningsmeðferð með blóðgjöf vegna blóðflagnafæðar. Langvarandi daufkyrningafæð hefur verið tengd aukinni hættu á sýkingum. Einkenni boðefnafárs geta ágerst við mergvaxtarþætti, einkum GM-CSF, og eru þeir ekki ráðlagðir fyrstu 3 vikurnar eftir gjöf CARVYKTI eða þangað til boðefnafár hefur gengið til baka.

Alvarlegar sýkingar og daufkyrningafæð með hita

Alvarlegar sýkingar þ.m.t. lífshættulegar eða banvænar sýkingar komu fram hjá sjúklingum eftir CARVYKTI innrennsli (sjá kafla 4.8).

Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna sýkinga fyrir meðferð með CARVYKTI og meðan á henni stendur og meðhöndla eftir því sem við á. Gefa á fyrirbyggjandi örveirueyðandi lyf í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar. Þekkt er að sýkingar torvelda gang meðferðar og meðhöndlun boðefnafárs sem er samhliða. Hjá sjúklingum með klínískt marktæka virka sýkingu á ekki að hefja CARVYKTI meðferð fyrr en stjórn hefur náðst á sýkingunni.

Ef daufkyrningafæð með hita kemur fram á að meta sýkinguna og meðhöndla hana á viðeigandi hátt með breiðvirkum sýklalyfjum, gefa vökva og veita aðra stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

Sjúklingar sem fá CARVYKTI geta verið í aukinni hættu á verulegum/banvænum COVID-19 sýkingum. Sjúklingar eiga að fá ráðgjöf um mikilvægi forvarnaraðgerða.

Endurvirkjun veira

Endurvirkjun HBV sem í sumum tilvikum hefur í för með sér svæsna lifrabólgu, lifrabilun og dauðsfall, getur komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með lyfjum sem beinast að B frumum.

Sem stendur er engin reynsla af framleiðslu CARVYKTI fyrir sjúklinga sem eru jákvæðir fyrir HIV, virkri HBV eða virkri HCV sýkingu. Skima verður fyrir HBV, HCV og HIV og öðrum sýkingavöldum áður en frumum fyrir framleiðslu lyfsins er safnað (sjá kafla 4.2).

Gammaglóbúlínlækkun

Gammaglóbúlínlækkun getur komið fram hjá sjúklingum sem fá CARVYKTI.

Fylgjast á með þéttni immúnóglóbúlíns eftir meðferð með CARVYKTI. Gefa á immúnóglóbúlín í bláæð ef gildi IgG er <400 mg/dl. Meðferð er samkvæmt hefðbundnum leiðbeiningum m.a. fyrirbyggjandi meðferð með sýkla- eða veirulyfjum og fylgjast á með sýkingum.

Síðkomnir illkynja sjúkdómar

Sjúklingar sem fá CARVYKTI geta fengið síðkomna illkynja sjúkdóma. Fylgjast á með sjúklingum ævilangt með tilliti til síðkominna illkynja sjúkdóma. Ef síðkominn illkynja sjúkdómur kemur fram á að hafa samband við fyrirtækið fyrir leiðbeiningar um hvernig safna eigi sýnum frá sjúklingum til rannsóknar.

Truflun á veiruprófum

Vegna takmarkaðra og stuttra spanna (spans) af sömu erfðaupplýsingum milli lentiveirufurjunnar sem er notuð til að búa til CARVYKTI og HIV, geta ákveðin HIV kjarnsýrupróf skilað falskt jákvæðri niðurstöðu.

Gjöf blóðs, líffæra, vefja eða frumna

Sjúklingar sem fá meðferð með CARVYKTI eiga ekki að gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu. Þessar upplýsingar eru í öryggiskorti fyrir sjúkling sem á að afhenda sjúklingnum.

Ofnæmi

Ofnæmisviðbrögð geta komið fram með innrennsli CARVYKTI. Alvarleg ofnæmisviðbrögð þ.m.t. bráðaofnæmiskast geta komið fram vegna dímetýlsúlfoxíðs (DMSO) eða kanamycinleifa í CARVYKTI. Fylgjast á vandlega með sjúklingum í 2 klst. eftir innrennsli með tilliti til teikna og einkenna verulegra viðbragða. Sjúklingar eiga að fá viðeigandi meðferð fljótt í samræmi við alvarleika ofnæmisviðbragða.

Langtímaeftirfylgni

Þess er vænst að sjúklingar verði skráðir í gagnagrunn og þeim fylgt eftir til þess að auðveldara verði að skilja langtímaöryggi og -verkun CARVYKTI.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum eða lyfhrifamilliverkunum með CARVYKTI.

Samhliðagjöf lyfja sem vitað er að hamli virkni T frumna hefur ekki verið formlega rannsökuð. Samhliðagjöf lyfja sem vitað er að örvi virkni T frumna hefur ekki verið rannsökuð og áhrifin eru óþekkt.

Sumir sjúklingar í klínískum rannsóknum á CARVYKTI þurftu á tocilizumabi, barksterum og anakinra að halda til að ráða bót á boðefnafári. Fjölgun CARVYKTI heldur áfram og er viðvarandi eftir gjöf tocilizumabs. Hjá sjúklingum sem fengu tocilizumab (n=68) var C_{max} fyrir CARVYKTI 81% hærra og AUC_{0-28d} 72% hærra en hjá sjúklingum (n=29) sem fengu ekki tocilizumab. Hjá sjúklingum sem fengu barkstera (n=28) var C_{max} 75% hærra og AUC_{0-28d} 112% hærra en hjá sjúklingum sem fengu ekki barkstera (n=69). Hjá sjúklingum sem fengu anakinra (n=20) var C_{max} auk þess 41% hærra og AUC_{0-28d} 72% hærra en hjá sjúklingum sem fengu ekki anakinra (n=77).

Lifandi bóluefni

Öryggi bólusetningar með lifandi veirubóluefnum meðan á meðferð með CARVYKTI stendur eða að henni lokinni hefur ekki verið rannsakað. Sem varúðarráðstöfun er ekki mælt með bólusetningu með lifandi veirubóluefnum í að minnsta kosti 6 vikur áður en eitilfrumnaeyðandi krabbameinslyfja-meðferð hefst, meðan á meðferð með CARVYKTI stendur og þar til ónæmiskerfið hefur náð sér eftir meðferð með CARVYKTI.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Ganga á úr skugga um hvort konur á barneignaraldri séu þungaðar áður en meðferð með CARVYKTI hefst.

Upplýsingar um útsetningu fyrir lyfinu nægja ekki til þess að hægt sé að gefa ráðleggingar um hversu lengi eigi að nota getnaðarvarnir eftir meðferð með CARVYKTI.

Í klínískum rannsóknum var kvenkynssjúklingum sem geta orðið þungaðir ráðlagt að nota mjög örugga getnaðarvörn og karlkynssjúklingum sem áttu maka sem gat orðið þungaður eða var þungaður voru gefin fyrirmæli um að nota sæðishindrandi getnaðarvörn þangað til ári eftir gjöf CARVYKTI.

Sjá lyfjaupplýsingar fyrir eitilfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferðir fyrir upplýsingar um nauðsyn getnaðarvarnar hjá sjúklingum sem fá eitilfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun CARVYKTI á meðgöngu. Dýrarannsóknir á eiturverkanir á æxlun og þroska hafa ekki verið gerðar með CARVYKTI. Ekki er vitað hvort CARVYKTI berist til fósturs og valdi eiturverkunum hjá því.

Þess vegna er CARVYKTI hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota getnaðarvarnir. Upplýsa á konur á meðgöngu um að hætta fyrir barnið getur verið fyrir hendi. Ræða á við meðferðarlækninn um þungun eftir meðferð með CARVYKTI.

Hjá þunguðum konum sem hafa fengið CARVYKTI getur gammaglóbúlínlækkun komið fram. Íhuga á mat á þéttni immúnóglobúlíns hjá nýburum mæðra sem hafa fengið CARVYKTI.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort CARVYKTI skilst út í brjóstamjólki. Upplýsa á konur með barn á brjósti um hugsanlega hættu fyrir barnið.

Eftir gjöf CARVYKTI á að ræða ákvörðun um brjóstgjöf við meðferðarlækninn.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif CARVYKTI á frjósemi. Áhrif CARVYKTI á frjósemi hjá körlum og konum hafa ekki verið metin í dýrarrannsóknnum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

CARVYKTI hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Vegna hugsanlegra aukaverkana á taugakerfi er hætta á breyttri eða skertri meðvitund eða samhæfingu hjá sjúklingum sem fá CARVYKTI í 8 vikur eftir gjöf CARVYKTI innrennslis (sjá kafla 4.4).

Ráðleggja á sjúklingum að forðast akstur og að taka að sér áhættusöm verkefni eins og stjórn þungra eða hugsanlega hættulegra véla á þessu tímabili og ef ný einkenni frá taugakerfi koma fram.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi CARVYKTI var metið hjá 187 fullorðnum sjúklingum með mergæxli sem fengu innrennslis með CARVYKTI í tveimur opnum klínískum rannsóknnum: Rannsókn MMY2001 (N=106) með sjúklingum úr aðalþóp 1b/2. stigs rannsóknarinnar (Bandaríkin; n=97) og viðbótarþóp (Japan; n=9) og rannsókn MMY2003 (n=81).

Algengustu aukaverkanir ($\geq 20\%$) CARVYKTI voru daufkyrningafæð (94%), boðefnafár (89%), hiti (89%), blóðflagnafæð (74%), blóðleysi (73%), hvítkornafæð (55%), eitifrumnafæð (46%), stoðkerfisverkur (44%), lágþrýstingur (42%), þreyta (41%), transamínasahækkun (37%), sýking í efri hluta öndunarveggar (35%), niðurgangur (30%), blóðkalsíumlækkun (27%), ógleði (27%), höfuðverkur (26%), hósti (26%), blóðfosfatlækkun (25%), heilakvilli (23%), bjúgur (23%), hraðtaktur (22%), hrollur (22%), minnkuð matarlyst (21%) og blóðkalíumlækkun (20%).

Alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 45% sjúklinga. Alvarlegar aukaverkanir sem greint var frá hjá $\geq 2\%$ sjúklinga voru boðefnafár (17%), sýklasótt (6%), ICANS (5%), heilakvilli (5%), daufkyrningafæð (5%), lungnabólga (4%), daufkyrningafæð með hita (4%), bakteríusýking (3%), sýking í efri hluta öndunarveggar (3%), eitif- og trafrumnager með rauðkornaáti (3%), blóðflagnafæð (3%), lömun í heilataugum (3%), nýrnabilun (3%), hvítkornafæð (2%), skert hreyfigeta (2%), úttaugakvilli (2%), eiturverkun á taugar (2%), hjartsláttaróregla (2%), mæði (2%), súrefniskortur (2%).

Algengustu ($\geq 5\%$) ≥ 3 . stigs aukaverkanirnar aðrar en á blóðmynd voru transamínasahækkun (16%), hækkun gamma-glútámýltransferasa (8%), lágþrýstingur (7%), blóðfosfatlækkun (7%), lungnabólga (7%), sýklasótt (7%), hiti (6%), þreyta (6%), heilakvilli (5%), skert hreyfigeta (5%), blóðkalsíumlækkun (5%) og súrefnisskortur (5%).

Algengustu ($\geq 20\%$) ≥ 3 . stigs aukaverkanirnar á blóðmynd voru daufkyrningafæð (93%), blóðleysi (57%), hvítkornafæð (54%), blóðflagnafæð (51%) og eitifrumnafæð (44%).

Tafla með aukaverkunum

Í töflu 4 er samantekt aukaverkana sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu CARVYKTI.

Innan hvers líffæraflokks er aukaverkunum raðað eftir tíðni. Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst, ef það á við, samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 4: Aukaverkanir hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu CARVYKTI (N=187)

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun	Tíðni (%)	
			Öll stig	≥ 3 . stigs
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Bakteríusýking ^{*#}	11	4
		Sýking í efri hluta öndunarveggar [*]	35	3
	Algengar	Sýklasótt ^{1#}	9	7

		Lungnabólga ^{*#}	9	8
		Veirusýking [*]	5	2
		Sveppasýking [*]	3	1
		Cytomegaloveirusýking [*]	2	2
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Daufkyrningafæð [*]	94	93
		Blóðflagnafæð	74	51
		Blóðleysi	73	57
		Hvítkornafæð	55	54
		Eitilfrumnafæð	46	44
		Daufkyrningafæð með hita	13	12
		Storkukvilli ²	15	2
		Blóðfibrínógenlækkun [*]	12	3
Ónæmiskerfi	Mjög algengar	Gamma glóbúlín lækkun [*]	12	1
		Boðefnafár [#]	89	4
	Algengar	Eitil- og trafrum nager með rauðkornaáti [#]	3	2
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Blóðkalsíumlækkun	27	5
		Blóðfosfatlækkun	25	7
		Minnkuð matarlyst	21	2
		Blóðkalíumlækkun	20	3
		Blóðalbúmín lækkun	18	1
		Blóðnatríumlækkun	19	4
		Blóðmagnesiumlækkun	16	0
Geðræn vandamál	Algengar	Óráð ³	5	1
		Persónuleikabreytingar ⁴	4	1
		Svefnleysi	9	0
Taugakerfi	Mjög algengar	Heilakvilli ⁵	24	5
		ICANS (heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum) [#]	16	3
		Skert hreyfigeta ⁶	17	5
		Úttaugakvilli ⁷	13	3
		Sundl [*]	17	1
		Höfuðverkur	26	0
		Algengar	Málstol ⁸	7
	Guillain-Barré heilkenni		1	1
	Lömun í heilataugum ⁹		5	1
	Lömunarsnertur ¹⁰		2	1
	Hreyfiglöp ¹¹		6	1
	Skjálfti [*]		6	1
	Eiturverkanir á taugar [#]	2	2	
Hjarta	Mjög algengar	Hraðsláttur [*]	22	1
	Algengar	Hjartsláttartruflanir ¹²	6	2
Æðar	Mjög algengar	Lágþrýstingur [*]	42	7
		Háþrýstingur	15	4
	Algengar	Blæðing ^{13#}	8	2
		Segamyndun [*]	6	1
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Súrefnisskortur [*]	13	5
		Mæði ^{14#}	19	4

		Hósti*	26	0
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur	30	2
		Ógleði	27	1
		Uppköst	18	0
		Hægðatregða	18	0
		Kviðverkur*	10	0
Lifur og gall	Algengar	Blóðbilirúbínhækkun	5	2
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot*	9	0
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Stoðkerfisverkur*	44	4
Nýru og þvagfæri	Algengar	Nýrnabilun ¹⁵	7	4
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Hiti	89	6
		Þreyta*	41	6
		Hrollur	22	0
		Bjúgur ¹⁶	23	2
		Verkur*	13	1
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Transamínasahækkun*	37	16
		Hækkun gamma-glútamýltransferasa	14	8
		Hækkun ferrítins í sermi	12	3
		Hækkun laktatdehýdrógenasa í blóði	11	0
		Hækkun alkalísks fosfatasa í blóði	11	3
	Algengar	Hækkun C-virks próteins	8	2

Greint er frá aukaverkunum samkvæmt MedDRA útgáfu 24.1

M.a. banvæn(t) tilvik.

* Byggt á flokkuðu hugtaki heita.

1 Sýklasótt felur í sér bakteríublóðsmit (bacteraemia), bakteríusýklasótt, enterokokkablóðsmit, pseudomonasblóðsmit, sýklasótt, sýklasóttarlost, stafýlókókkablóðsmit og streptokokka sýklasótt.

2 Storkukvilli felur í sér lengdan virkjaðan tromboplastintíma (activated partial thromboplastin time), storkukvilla, dreifða blóðstorkun, aukna fibrín D tvíliðu, aukið INR (international normalised ratio), aukið gildi protrombins og lengdan protrombintíma.

3 Óráð felur í sér æsing, óráð, alsælu, ofskynjanir, skapstygð og eirðarleysi.

4 Persónuleikabreytingar fela í sér sinnuleysi, flatt geðslag, áhugaleysi, persónuleikabreytingar og minnkaða andlitstjáningu.

5 Heilakvilli felur í sér minnisleysi, hæga hugsun, vitsmunaröskun, ruglástand, minnkaða meðvitund, athyglisbrest, heilakvilla, svefnþægna, svefnhöfða, minnisskerðingu, geðræna skerðingu, breytingu á geðrænu ástandi, hughreyfingroskahefingu, svefnröskun og svefnþröngun.

6 Skert hreyfigeta felur í sér ritstol, seinhreyfni, tannhjólalastirðnun, rithömlun, augnlokssig, smáskrift, skerta hreyfigetu, vöðvastífleika, vöðvakrampa, vöðvaherping, vöðvamáttleysi, vöðvarkjörkrampa, Parkinsonsheilkenni, óeðlilegan líkamsburð og steglingu (síendurtekið atferli).

7 Úttaugakvilli felur í sér snertiskynsminnkun, taugaverk, náladofa, náladofa í eyra, útlægan hreyfitaugakvilli, útlægan skynhreyfitaugakvilli, útlægan skyntaugakvilli, fjöltaugakvilli og skynjunarleysi.

8 Málstol felur í sér málstol, þvoglumægi, hægán talanda og talröskun.

9 Lömun í heilataugum felur í sér andlitslömun, lömun í heilataugum, röskun í andlitstaug, andlitslömun, lömunarsnertur í andliti og lömun í 6. heilataug.

10 Lömunarsnertur felur í sér helfarmáttleysi, lömunarsnert og lömun í dálkstaug.

11 Hreyfiglöp fela í sér hreyfiglöp, jafnvægisröskun og truflun á göngulagi.

12 Hjartsláttartruflanir fela í sér gáttatif, gáttaflökt, ofansleglahraðslátt, aukaslög frá slegli og sleglahraðslátt.

13 Blæðing felur í sér augnslímublaðingu, blóðnasir, blóðhósta, blæðingu eftir aðgerð, lungnablaðingu, sjónublaðingu og innanskúmsblaðingu.

14 Mæði felur í sér bráða öndunarbílun, mæði, mæði við áreynslu, öndunarbílun og mäsandi öndun.

15 Nýrnabilun felur í sér bráðan nýrnaskaða, aukið kreatínín í blóði og langvinnan nýrnasjúkdóm.

16 Bjúgur felur í sér bjúg í andliti, vökvasöfnun, útbreiddan bjúg, ofdreypa, bólgu í liðum, staðbundinn bjúg, bjúg í útlimum, bjúg í góm, bjúg í kringum augu, útlægan þrota, vökvasókn í lungum, lungnabjúg og bjúg í pung.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Boðefnafár (cytokine release syndrome, CRS)

Greint var frá boðefnafári hjá 89% sjúklinga (n=166). Hjá 84% (n=157) sjúklinga voru tilvik boðefnafárs 1. eða 2. stigs, hjá 4% (n=8) sjúklinga voru tilvik boðefnafárs 3. eða 4. stigs og hjá <1% (n=1) sjúklinga voru tilvik boðefnafárs 5. stigs. Níutíu og átta prósent sjúklinga (n=163) náði sér af boðefnafári. Boðefnafár stóð yfir í ≤15 daga hjá öllum nema einum sjúklingi sem var með boðefnafár í 97 daga, ástandið var erfitt viðureignar vegna síðkomins eitil- og trafrumnagers með rauðkornaáti og leiddi til dauða. Algengustu (≥10%) teikn eða einkenni sem tengjast boðefnafári voru m.a. hiti (86%), lágþrýstingur (35%), hækkun aspartat amínótransferasa (ASAT) (18%), hækkun alanín amínótransferasa (ALAT) (13%). Sjá leiðbeiningar um eftirlit og meðhöndlun í kafla 4.4.

Eiturverkanir á taugar

Eiturverkanir á taugar komu fram hjá 23% sjúklinga (n=42). Hjá 7% (n=14) sjúklinga voru eiturverkanir á taugar 3. eða 4. stigs og hjá 2% (n=3) sjúklinga voru eiturverkanir á taugar 5. stigs (ein vegna ICANS, ein vegna eiturverkana á taugar ásamt viðvarandi Parkinsonsheilkenni og ein vegna heilakvilla). Auk þess létust sex sjúklingar sem voru með viðvarandi eiturverkanir á taugar þegar dauðsfallið varð; fimm dauðsföll voru vegna sýkingar m.a. tvö dauðsföll hjá sjúklingum með viðvarandi teikn og einkenni Parkinsonsheilkennis, eins og fram kemur hér á eftir, og eitt dauðsfall var vegna öndunarbilunar. Sjá leiðbeiningar um eftirlit og meðhöndlun í kafla 4.4.

ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity, heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist óncæmisverfrumum)

Í sameinuðu rannsóknunum (n=187) kom ICANS fram hjá 16% sjúklinga (n=29), þar sem 3% (n=5) voru með 3. eða 4. stigs ICANS og <1% (n=1) 5. stigs ICANS. Einkennin voru m.a. málstol, hægur talandi, rithömlun, heilakvilli, skert meðvitund og ruglástand. Miðgildi tíma frá CARVYKTI innrennsli þar til ICANS kom fyrst fram var 8 dagar (á bilinu: 2 til 13 dagar nema hjá einum sjúklingi þar sem viðbrögðin komu fram eftir 26 daga) og miðgildi varanleika var 4 dagar (á bilinu: 1 til 29 dagar nema hjá einum sjúklingi sem lést eftir 40 daga).

Eiturverkanir sem hafa áhrif á hreyfingar og taugaskilvitlega þætti með teikn og einkenni Parkinsonsheilkennis

Af 42 sjúklingum í sameinuðu rannsóknunum (n=187) sem urðu fyrir einhverjum eiturverkunum á taugar fengu sjö karlkyns sjúklingar eiturverkanir á taugar með nokkur teikn og einkenni Parkinsonsheilkennis sem eru frábrugðin ICANS. Hámarksstig eiturverkana fyrir Parkinsonsheilkenni voru: 2. stigs (n=1), 3. stigs (n=6). Miðgildi tíma þar til Parkinsonsheilkenni kom fram var 38,0 dagar (á bilinu: 14 til 914 dagar) frá innrennsli CARVYKTI. Einn sjúklingur (3. stigs) lést vegna eiturverkana á taugar ásamt viðvarandi Parkinsonsheilkenni 247 dögum eftir gjöf CARVYKTI og tveir sjúklingar (2. og 3. stigs) með viðvarandi Parkinsonsheilkenni létust vegna sýkinga 162 og 119 dögum eftir gjöf CARVYKTI. Einn sjúklingur náði sér (3. stigs). Hjá hinum 3 sjúklingunum (3. stigs) voru einkenni Parkinsonsheilkennis viðvarandi allt að 996 dögum eftir gjöf CARVYKTI. Allir 7 sjúklingarnir voru með sögu um boðefnafár (n=5 með 2. stigs; n=1 með 3. stigs; n=1 með 4. stigs) en 4 af 7 sjúklingum voru með sögu um ICANS (n=4 með 1. stigs).

Guillain-Barré heilkenni

Í sameinuðu rannsóknunum (n=187) var greint frá einum sjúklingi með Guillain-Barré heilkenni eftir meðferð með CARVYKTI. Enda þótt einkenni Guillain-Barré heilkennis færðust til betri vegar eftir meðferð með sterum og immúnóglóbúlíni í bláæð lést sjúklingurinn 139 dögum eftir gjöf CARVYKTI vegna heilakvilla eftir maga- og garnabólgu ásamt viðvarandi einkennum Guillain-Barré heilkennis.

Úttaugakvilli

Í sameinuðu rannsóknunum (n=187) fengu 13 sjúklingar úttaugakvilla sem lýsti sér með skyn-, hreyfi- eða skynhreyfitaugakvilla. Miðgildi tíma þar til einkenni komu fram var 66 dagar (á bilinu: 4 til 914 dagar), miðgildi varanleika úttaugakvilla var 138 dagar (á bilinu: 2 til 692 dagar) þ.m.t. hjá þeim sem voru með viðvarandi taugakvilla. Af þessum 13 sjúklingum voru 4 með 3. eða 4. stigs

úttaugakvilla (sem gekk til baka hjá 2 sjúklingum án meðferðar eða eftir inngríp þ.m.t. með duloxetini, metamizoli, prednisoni og pregabalini og var viðvarandi hjá hinum 2 sjúklingunum þ.m.t. hjá einum sjúklingi sem hafði náð sér eftir meðferð með dexametasoni). Hjá hinum 9 sjúklingunum sem voru með ≤ 2. stigs úttaugakvilla gekk hann til baka án meðferðar hjá 2 sjúklingum og eftir meðferð með duloxetini hjá einum sjúklingi og var viðvarandi hjá hinum 6 sjúklingunum.

Lömun í heilataugum

Í sameinuðu rannsóknunum (n=187) urðu 10 sjúklingar fyrir lömun í heilataugum. Miðgildi tíma þar til áhrifin komu fram var 24 dagar (á bilinu: 20 til 101 dagar) eftir innrennsli CARVYKTI og miðgildi tíma þar til áhrifin gengu til baka var 51 dagar (á bilinu: 1 til 128 dagar) frá því einkennin komu fram.

Langvarandi og endurkomin frumufæð

3. eða 4 stigs frumufæð á degi 1 eftir lyfjagjöf, sem hafði ekki gengið til baka að stigi 2 eða lægra á degi 30 eftir CARVYKTI innrennsli, var m.a. blóðflagnafæð (36%), daufkyrningafæð (31%) og eitilfrumnafæð (21%). Eftir dag 60 frá CARVYKTI innrennsli var 28% sjúklinga með 3. eða 4. stigs eitilfrumnafæð, 17% með 3. eða 4. stigs daufkyrningafæð og 3% með 3. eða 4. stigs blóðflagnafæð eftir að upphaflega 3. eða 4. stigs frumufæð hafði gengið til baka.

Í töflu 5 er sýnd tíðni 3. eða 4. stigs frumufæðar sem kom fram eftir lyfjagjöf og gekk ekki til baka að stigi 2 eða lægra á degi 30 og degi 60.

Tafla 5: Tíðni langvarandi og endurkominnar frumufæðar eftir meðferð með CARVYKTI (N=187)

	3./4. stigs (%) eftir skömmun á degi 1	Upphaflega 3./4. stigs (%) hafði ekki gengið til baka ^a að ≤2. stigs á degi 30	Upphaflega 3./4. stigs (%) hafði ekki gengið til baka ^a að ≤2. stigs á degi 60	Tilvik 3./4. stigs (%) > dag 60 (eftir að upphaflega 3./4. stigs hafði gengið til baka ^a)
Blóðflagnafæð	99 (53%)	68 (36%)	44 (24%)	6 (3%)
Daufkyrningafæð	180 (96%)	58 (31%)	22 (12%)	31 (17%)
Eitilfrumnafæð	183 (98%)	39 (21%)	22 (12%)	52 (28%)

^a Rannsóknaniðurstaðan með alvarlegasta stig eiturverkana er notuð fyrir dagsetningu. Skilgreining á að einkenni gangi til baka: tvær niðurstöður ≤ 2. stig í röð nauðsynlegar mismunandi daga ef batatímabil er ≤10 dagar.

Ath.: Rannsóknaniðurstöður metnar eftir dag 1 fram að degi 100 eru með í greiningunni.

Blóðflagnafæð: 3./4. stigs – Fjöldi blóðflagna < 50.000 frumur/μl.

Daufkyrningafæð: 3./4. stigs – Fjöldi daufkyrninga < 1.000 frumur/μl.

Eitilfrumnafæð: 3./4. stigs – Fjöldi eitilfrumna < 0,5×10⁹ frumur/l.

Hundraðshluti er samkvæmt fjölda sjúklinga sem fékk meðferð.

Alvarlegar sýkingar

Sýkingar komu fram hjá 48% sjúklinga (n=89). Hjá 16% sjúklinga (n=29) voru sýkingar 3. eða 4. stigs og banvænar sýkingar komu fram hjá 3% sjúklinga (n=5), lungnaígerð, sýklasótt, sýklasóttarlost, COVID-19 lungnabólga og ristilbólga af völdum *Clostridium difficile*. Algengustu sýkingarnar sem greint var frá (≥ 2%) og voru 3. stigs eða alvarlegri voru lungnabólga og sýklasótt. Daufkyrningafæð með hita kom fram hjá 10% sjúklinga þar sem 4% var með alvarlega daufkyrningafæð með hita. Sjá leiðbeiningar um eftirlit og meðhöndlun í kafla 4.4.

Gammaglóbúlínlækkun

Í sameinuðu rannsóknunum (n=187) kom gammaglóbúlínlækkun fram hjá 11% sjúklinga, þar sem 1% sjúklinga fékk 3. stigs gammaglóbúlínlækkun. Rannsóknargildi IgG féll niður fyrir 500 mg/dl eftir innrennsli hjá 88% (165/187) sjúklinga sem fengu CARVYKTI. Gammaglóbúlínlækkun, annaðhvort sem aukaverkun eða sem rannsóknargildi IgG undir 500 mg/dl, kom fram hjá 90% (168/187) sjúklinga eftir innrennsli. Þrjátíu og sex prósent sjúklinga fengu immúnóglóbúlín í bláæð á eftir CARVYKTI annaðhvort vegna aukaverkunar eða fyrirbyggjandi. Sjá leiðbeiningar um eftirlit og meðhöndlun í kafla 4.4.

Ónæmissvörun

Ónæmissvörun fyrir CARVYKTI var metin með fullgilttri greiningu til að finna bindandi mótefni gegn CARVYKTI fyrir innrennsli og við fjölda tímápunkta eftir innrennsli. Í sameinuðu rannsóknunum (N=187) voru 46 af 187 (25%) sjúklingum sem voru með viðeigandi sýni jákvæðir fyrir and-CAR mótefnum vegna meðferðarinnar. Engar greinilegar vísbendingar voru um að and-CAR mótefni hafi áhrif á öryggi CARVYKTI.

Ennfremur sýndi greining á rannsókn MMY2001 (n=97) ekkert sem benti til þess að and-CAR mótefni sem komu fram hafi áhrif á lyfjahvörf CARVYKTI hvað varðar upphaflega frumufjölgun og varanleika, verkun eða öryggi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um einkenni eða afleiðingar ofskömmunar CARVYKTI.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XL05.

Verkunarháttur

CARVYKTI er lyf til ónæmismedferðar með erfðabreyttum samgena T frumum sem beinast að BCMA, sem felur í sér endurstillingu á eigin T frumum sjúklings með færslugeni sem kóðar fyrir blendingsvakaviðtaka (CAR) sem greinir og útrýmir frumum sem tjá BCMA. BCMA er aðallega tjáð á yfirborði illkynja mergæxlisfrumna af B-línu uppruna sem og á B frumum seint á þroskaskeiði og plasmafrumum. CAR prótein CARVYKTI hefur að geyma tvö stök mótefnahneppi sem beinast að BCMA sem eru hönnuð til að hafa mikla sækni í manna BCMA, 4-1BB hjálparboðshneppi og CD3-zeta (CD3ζ) frymisboðshneppi. Með því að bindast við frumur sem tjá BCMA stuðlar CAR að virkjun T frumna, frumufjölgun og útrýmingu markfrumna.

Lyfhrif

Í *in vitro* tilraun á samræktun var sýnt fram á að eiturverkanir og frumuboðefnalosun (IFN-γ [interferon-gamma], TNF-α [tumour necrosis factor alpha], IL-2 [interleukin-2]) miðlaðar af ciltacabtagen autoleucel væru BCMA-háð.

Verkun og öryggi

MMY2001 var opin, einarma fjölsetra 1b/2. stigs rannsókn þar sem lagt var mat á öryggi og verkun CARVYKTI við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með mergæxli sem voru endurkomin eða svöruðu ekki meðferð og sem höfðu fengið að minnsta kosti 3 meðferðir vegna mergæxlis áður m.a. með próteasómhemli, ónæmistemprandi lyfi og and-CD38 mótefni og sjúkdómurinn hafði ágerst á eða innan 12 mánaða frá síðustu meðferð. Sjúklingar með þekktan, virkan eða sögu um verulegan sjúkdóm í miðtaugakerfi þ.m.t. mergæxli í miðtaugakerfi, sjúklingar sem hafa áður verið útsettir fyrir öðrum and-BCMA meðferðum, ósamgena stofnfrumuigræðslu innan 6 mánaða fyrir blóðfrumuskiljun eða viðvarandi meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, kreatínínúthreinsun < 40 ml/mín., heildarþéttni eítílfrumna < 300/μl, lifrartransamínasa > 3 föld eðlileg efri mörk, útfallsbrot hjarta < 45% eða með virka alvarlega sýkingu voru útilokaðir frá rannsókninni.

Alls gengust 113 sjúklingar undir hvítfrumuskiljun (leukapheresis). CARVYKTI var framleitt fyrir alla sjúklinga.

Miðgildi tíma frá því daginn eftir að framleiðslustaðurinn hafði mótttekið efni úr hvítfrumuskiljun fram að því að samþykki var gefið fyrir lyf til innrennslis var 29 dagar (á bilinu: 23 til 64 dagar) og miðgildi tíma frá upphafi hvítfrumuskiljunar fram að CARVYKTI innrennslis var 47 dagar (á bilinu: 41 til 167 dagar).

Að lokinni hvítfrumuskiljun og fyrir gjöf CARVYKTI fengu 73 af 97 sjúklingum (75%) millimeðferð. Algengustu lyfin sem notuð voru sem millimeðferð ($\geq 20\%$ sjúklinga) voru m.a. dexametason: 62 sjúklingar (63,9%), bortezomib: 26 sjúklingar (26,8%), cyclofosfamíð: 22 sjúklingar (22,7%) og pomalidomid: 21 sjúklingur (21,6%).

CARVYKTI var gefið sem stakt innrennslis í bláæð 5 til 7 dögum eftir að eitilfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð hófst (cyclofosfamíð 300 mg/m^2 í bláæð daglega og fludarabín 30 mg/m^2 í bláæð daglega í 3 daga). Níutíu og sjö sjúklingar fengu CARVYKTI með skammti sem var að miðgildi $0,71 \times 10^6$ CAR jákvæðar lífvænlegar T frumur/kg (á bilinu 0,51 til $0,95 \times 10^6$ frumur/kg). Allir sjúklingarnir voru inniliggjandi á sjúkrahúsi til að fá CARVYKTI innrennslis og í minnst 10 daga á eftir. Sextán sjúklingar fengu ekki meðferð með CARVYKTI ($n=12$ eftir hvítfrumuskiljun og $n=4$ eftir eitilfrumnaeyðandi meðferð) vegna þess að sjúklingur yfirgaf rannsóknina ($n=5$), vegna ágengs sjúkdóms ($n=2$) eða dauðsfalls ($n=9$).

Tafla 6: Yfirlit yfir lýðfræðilega þætti og einkenni við upphaf

	Allir sem fengu meðferð (N=97)	Allir sem gengust undir hvítfrumuskiljun (N=113)
Greiningarþýði		
Aldur (ár)		
Flokkur n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65 – 75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Miðgildi (á bilinu)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)
Kyn		
Karlar n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Konur n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Kynþáttur		
Frumbyggjar Ameríku eða Alaska	1 (1)	1 (1)
Asískur	1 (1)	1 (1)
Svartir eða afrískir Ameríkanar	17 (17,5)	17 (15)
Frumbyggjar Hawaii eða annarra Kyrrahafseyja	1 (1)	1 (1)
Hvítur	69 (71)	83(73,5)
Blandaður	0	0
Ekki greint frá	8 (8)	10 (9)
ECOG færnis skor fyrir innrennsli n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
ISS skor við upphaf rannsóknarinnar n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
Kreatínínúthreinsun/eGFR (MDRD) (ml/mín./1,73m²)		
Miðgildi (á bilinu)	88,44 (41,8; 242,9)	73,61 (36,2; 177,8)
Tími frá upphafsgreiningu mergæxlis fram að skráningu í rannsóknina (ár)		
Miðgildi (á bilinu)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
Plasmafrumuæxli utan beinmergjá til staðar n (%)		
Já	13 (13)	NA ^a
Nei	84 (87)	NA ^a
Frumuerfðafræðileg áhætta við upphaf rannsóknar n (%)		
Hefðbundin áhætta	68 (70)	70 (62)
Mikil áhætta	23 (24)	28 (25)
Del17p	19 (20)	22 (19,5)
T(4;14)	3 (3)	5 (4)
T(14;16)	2 (2)	3 (3)
Ekki þekkt	6 (6)	15 (13)
BCMA tjáning æxlis (%)		
Miðgildi (á bilinu)	80 (20; 98)	80 (20; 98)
Fjöldi fyrri meðferða við mergæxli		
Miðgildi (á bilinu)	6 (3,18)	5 (3; 18)
Fyrri meðferðir með PI+IMiD+and-CD38 mótefnum n (%)	97 (100)	113 (100)
Fyrri samgena stofnfrumuígræðsla n (%)	87 (90)	99 (88)
Fyrri ósamgena stofnfrumuígræðsla n (%)	8 (8)	8 (7)
Fyrri meðferð ekki svarað á einhverjum tímamarki n (%)	97 (100)	113 (100)

Meðferð með PI+IMiD+and-CD38 mótefni ekki svarað n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Síðustu tegund meðferðar ekki svarað n (%)	96 (99)	112 (99)

ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; ISS= International Staging System; PI= Próteasómhemill; IMiD= Ónæmistemprandi lyf; SCT= Stofnfrumuigræðsla; NA= á ekki við.

^a Plasmafrumuæxli voru ekki metin fyrr en áður en kom að eitilfrumueyðandi meðferð.

Niðurstöður verkunar voru samkvæmt heildarsvörunarhlutfalli ákvarðað af IRC (Independent Review Committee) samkvæmt viðmiðum IMWG (sjá töflu 7).

Tafla 7: Niðurstöður verkunar í rannsókn MMY2001

Greiningarþýði	Allir sem fengu meðferð (N=97)	Allir sem gengust undir hvítfrumuskiljun (N=113)
Heildarsvörunarhlutfall (sCR^a + VGPR + PR) n (%) 95% CI (%)	95 (97,9) (92,7; 99,7)	95 (84,1) (76,0; 90,3)
Ströng full svörun (sCR) ^a n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
Mjög góð hlutasvörun (VGPR) n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
Hlutasvörun (PR) n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
Tímalengd svörunar (DOR) (mánuðir)^b Miðgildi (95% CI)	NE (28,3; NE)	-
DOR ef besta svörun er sCR ^a (mánuðir) Miðgildi (95% CI)	NE (28,3; NE)	-
Tími fram að svörun (mánuðir) Miðgildi (á bilinu)	0,95 (0,9; 10,7)	-
MRD neikvæð tíðni n (%)^c 95% CI (%)	56 (57,7) (47,3; 67,7)	56 (49,6) (40,0; 59,1)
MRD neikvæðir sjúklingar með sCR n (%) ^c 95% CI (%)	42 (43,3) (33,3; 53,7)	42 (37,2) (28,3; 46,8)

CI= öryggisbil; MRD= lágmarksleifar sjúkdóms (minimal residual disease); NE= ekki hægt að meta

Ath.: Samkvæmt miðgildi tímalengdar eftirfylgni sem er 28 mánuðir

^a Öll full svörun var ströng CR.

^b Áætlað hlutfall DOR var 60,3% (95% CI: 49,6%; 69,5%) eftir 24 mánuði og 51,2% (95% CI: 39,0%; 62,1%) eftir 30 mánuði.

^c Aðeins MRD mat (10^{-5} prófunarþröskuldur) innan 3 mánaða frá því CR/sCR var náð fram að dauðsfalli / sjúkdómsframgangi / næstu meðferð (eingöngu) er tekið til athugunar. Öll full svörun var ströng CR. MRD neikvæð tíðni [(%) 95% CI] hjá sjúklingum sem hægt var að meta (n=61) var 91,8% (81,9%; 97,3%).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á CARVYKTI hjá öllum undirhópum barna við mergæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf CARVYKTI voru metin hjá 97 sjúklingum með mergæxli sem fengu stakt CARVYKTI innrennsli þar sem miðgildi skammts var $0,71 \times 10^6$ CAR jákvæðar lífvænlegar T frumur/kg (á bilinu $0,51 \times 10^6$ til $0,95 \times 10^6$ frumur/kg).

Eftir stakt CARVYKTI innrennsli kom fram frumufjölgunarfasi í upphafi sem var fylgt eftir með hraðri lækkun og síðan hægari lækkun. Þó kom mikill einstaklingsbundinn breytileiki í ljós.

Tafla 8: Lyfjahvarfabreytur fyrir CARVYKTI hjá sjúklingum með mergæxli

Breyta	Tölfræðiyfirlit	N=97
C_{max} (eintök/ μ g erfðamengi DNA)	Meðalgildi (SD), n	48.692 (27.174); 97
t_{max} (dagar)	Miðgildi (á bilinu), n	12,71 (8,73 – 329,77); 97
AUC _{0-28d} (eintök*dag/ μ g erfðamengi DNA)	Meðalgildi (SD), n	504.496 (385.380); 97
AUC _{0-loka} (eintök*dag/ μ g erfðamengi DNA)	Meðalgildi (SD), n	1.098.030 (1.387.010); 97
AUC _{0-6m} (eintök*dag/ μ g erfðamengi DNA)	Meðalgildi (SD), n	1.033.373 (1.355.394); 96
$t_{1/2}$ (dagar)	Meðalgildi (SD), n	23,5 (24,2); 42
t_{loka} (dagar)	Miðgildi (á bilinu), n	125,90 (20,04 – 702,12); 97

SD= staðalfrávik

Eftir frumufjölgunina kom fram varanleikafasi CARVYKTI hjá öllum sjúklingum. Þegar greiningin var gerð (n=65) var miðgildi tíma sem það tók CAR færslugen í útæðablóði að ná aftur upphafsgildi, eins og það var fyrir lyfjagjöf, u.þ.b. 100 dagar (á bilinu: 28-365 dagar) eftir innrennsli.

Greinanleg útsetning fyrir CARVYKTI í beinmerg bendir til dreifingar CARVYKTI úr blóðrás í beinmerg. Svipað og með gildi færslugens í blóði, minnkaði gildi færslugens í beinmerg með tímanum og einstaklingsbundinn breytileiki var mikill.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldur (á bilinu 43-78 ár) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf CARVYKTI (C_{max} og AUC_{0-28d}) þ.m.t. sjúklingar < 65 ára (n=62; 63,9%), 65-75 ára (n=27; 27,8%) og > 75 ára (n=8; 8,2%).

Á sama hátt hafði kyn, líkamsþyngd og kynþáttur ekki áhrif á lyfjahvörf CARVYKTI (C_{max} og AUC_{0-28d}).

Skert nýrnastarfsemi

Rannsóknir á CARVYKTI við skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið gerðar. CARVYKTI C_{max} og AUC_{0-28d} var svipað hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (60 ml/mín. ≤ kreatínínúthreinsun [CRCL] < 90 ml/mín.) og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (CRCL ≥ 90 ml/mín.).

Skert lifrarstarfsemi

Rannsóknir á CARVYKTI við skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið gerðar. CARVYKTI C_{max} og AUC_{0-28d} var svipað hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi [(heildarbilirúbín ≤ efri mörk eðlilegra gilda (ULN) og aspartat amínótransferasa > ULN) eða (ULN < heildarbilirúbín ≤ 1,5 föld ULN)] og sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

CARVYKTI samanstendur af breyttum T frumum úr mönnum og þess vegna eru engar dæmigerðar *in vitro* greiningar, *ex vivo* líkön eða *in vivo* líkön sem geta með nákvæmum hætti varpað ljósi á eiturefnafræðilega eiginleika þessa lyfs sem er upprunnið frá mönnum. Þar af leiðandi voru hefðbundnar eitrunarrannsóknir sem eru notaðar við lyfjapróun ekki gerðar.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Rannsóknir á eiturveikunum á erfðaefni og rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar.

Hættan á framköllun stökkbreytinga með innskoti við framleiðslu CARVYKTI í kjölfar veiruleiðslu samgena T frumna úr mönnum með innlimun lentiveirufurju var metin með því að skoða innlimunarmynstur ferjunnar í CARVYKTI fyrir innrennsli. Þessi greining á innsetningarstað erfðamengis var gerð á CARVYKTI lyfjum úr 7 sýnum frá 6 sjúklingum með mergæxli og úr 3 sýnum frá 3 heilbrigðum gjöfum. Engar vísbendingar voru um tilhneigingu á innlimun (preferential integration) nálægt genum sem skipta máli.

Eiturverkanir á æxlun

Engar dýrarrannsóknir á eiturverkunum á æxlun og þroska hafa verið gerðar með CARVYKTI. Engar rannsóknir til þess að meta áhrif CARVYKTI á frjósemi hafa verið gerðar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Cryostor CS5 (inniheldur dímetýlsúlfoxíð)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

9 mánuðir.

Eftir að lyfið hefur þiðnað: hámarkstími 2,5 klst. við stofuhita (20°C til 25°C). CARVYKTI innrennsli verður að gefa strax eftir að lyfið hefur þiðnað og ljúka því innan 2,5 klst.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

CARVYKTI veður að geyma og flytja í gufufasa fljótandi köfnunarefnis ($\leq -120^\circ\text{C}$) og það verður að vera frosið þangað til sjúklingurinn er tilbúinn fyrir meðferð til þess að tryggja að lífvænlegar frumur séu tiltækar fyrir gjöf til sjúklings.

Þegar lyfið hefur þiðnað má ekki hrísta það, frysta aftur eða setja í kæli.

Hafið innrennslispokann í frystihulstrinu úr áli.

Geymsluskilyrði eftir að lyfið hefur þiðnað, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald, sérstakur búnaður til notkunar lyfsins, lyfjagjafar eða ísetningar þess

Etýlen vinýlasetat (EVA) innrennslispoki með innsiglaðri áfyllingarslöngu og tveimur opum (spike port) með annaðhvort 30 ml (50 ml poki) eða 70 ml (250 ml poki) af frumuördreifun.

Hverjum innrennslispoka er pakkað í frystihulstur úr áli.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

CARVYKTI á ekki að meðhöndla með geislun þar sem það getur gert lyfið óvirkt.

Varúðarráðstafanir áður en lyfið er handleikið og gefið

CARVYKTI á að flytja innan heilbrigðisstofnunar í lokuðu, óbrjótanlegu og vatnsheldu íláti.

Lyfið inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsmenn sem handleika CARVYKTI eiga að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (klæðast hönskum, hlífðarfatnaði og hlífðargleraugum) til þess að forðast að smitsjúkdómar berist á milli.

CARVYKTI verður ávallt að geyma við $\leq -120^\circ\text{C}$ þangað til pokinn er þíddur fyrir innrennslið.

Undirbúningur fyrir gjöf

Samræma á tímasetningu fyrir þíðingu CARVYKTI og innrennsli; staðfesta á innrennslistímann fyrirfram og aðlaga á tímann sem byrjað er að þíða lyfið þannig að CARVYKTI sé tilbúið fyrir innrennsli þegar sjúklingurinn er tilbúinn. Þegar lyfið hefur þiðnað á að gefa það strax og innrennslinu á að vera lokið innan 2,5 klst.

- Fyrir undirbúning CARVYKTI á að staðfesta auðkenni sjúklings með því að bera saman auðkenni sjúklings og auðkenni á CARVYKTI frystihulstrinu og upplýsingablaði um lotuna. Ekki á að taka CARVYKTI innrennslispokann úr frystihulstrinu ef upplýsingarnar á merkimiða fyrir sjúkling samsvara ekki auðkenni sjúklings.
- Strax og auðkenni sjúklings hefur verið staðfest á að taka CARVYKTI innrennslispokann úr frystihulstrinu.
- Innrennslispokann á að skoða með tilliti til heilleika ílátsins eins og skemmda eða sprungna áður en hann er látinn þiðna. Ekki á að gefa lyfið ef pokinn er ekki heill og hafa þá samband við **Janssen-Cilag International NV**.

Lyfið þiðið

- Innrennslispokann á að setja innan í lokanlegan plastpoka áður en hann er þiðinn.
- CARVYKTI á að þíða við $37^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ annaðhvort í vatnsbaði eða með þurru þíðingartæki þangað til enginn sjáanlegur ís er í innrennslispokanum. Heildartími þíðingar á ekki að vera lengri en 15 mínútur.
- Innrennslispokann á að taka úr plastpokanum og þurrka með klút. Innihald innrennslispokans á að blanda gætilega til þess að leysa ú kekkjamyndun frumuefnisins. Ef kekkir eru enn sjáanlegir á að halda áfram að blanda innihaldinu gætilega. Litlir kekkir af frumefni eiga að leysast í sundur við gætilega handvirka blöndun. Ekki má sía CARVYKTI í annað ílát, þvo, setja í skilvindu og/eða blanda í nýtt efni áður en innrennsli er gefið.
- Þegar lyfið hefur þiðnað má hvorki frysta það aftur né setja í kæli.

Lyfjagjöf

- CARVYKTI er einungis til samgena notkunar í eitt skipti.
- Áður en innrennsli hefst og þegar sjúklingurinn er að ná sér á að tryggja að tocilizumab og neyðarbúnaður sé til taks.
- Staðfesta á að auðkenni sjúklings samsvari auðkenni á CARVYKTI innrennslispokanum og upplýsingablaði um lotuna. Ekki á að nota CARVYKTI innrennslispokann ef upplýsingarnar á merkimiða fyrir sjúkling samsvara ekki auðkenni sjúklings.
- Strax og lyfið hefur þiðnað á að gefa allt innihald CARVYKTI pokans með innrennsli í bláæð innan 2,5 klst. við stofuhita (20°C til 25°C), með innrennslisbúnaði með síu (in-line filter). Innrennslið tekur yfirleitt minna en 60 mínútur.
- EKKI má nota hvítfrumnaeyðandi síu.
- Innihald pokans á að blanda gætilega meðan á CARVYKTI innrennsli stendur til þess að leysa í sundur frumukekki.
- Þegar allt innihald pokans hefur verið gefið með innrennsli er slangan og sían skoluð með natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til þess að tryggja að allt lyfið hafi verið gefið.

Varúðarráðstafanir sem á að gera vegna förgunar lyfsins

Ónotað lyf og allt efni sem hefur komist í snertingu við CARVYKTI (úrgangur á föstu og fljótandi formi) á að meðhöndla og farga sem hugsanlega sýktum úrgangi í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð á úrgangsefni frá mönnum.

Viðbrögð vegna útsetningar fyrir slysi

Við útsetningu fyrir slysi á að fylgja gildandi reglum um meðferð á úrgangsefni frá mönnum. Vinnusvæði og efni sem hugsanlega hafa komist í snertingu við CARVYKTI verður að afmenga með viðeigandi sótthreinsunarefni.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1648/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. maí 2022.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. mars 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

MM/YYYY

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Dreifingaráætlun og aðgengi að tocilizumabi

Til þess að lágmarka hættu á boðefnafári (þ.m.t. eítíl- og traffrumnageri með rauðkornaáti) og eiturverkunum á taugar (þ.m.t. ICANS og aðrar eiturverkanir á taugar) í tengslum við meðferð með CARVYKTI mun markaðsleyfishafi tryggja að heilbrigðisstofnanir sem nota CARVYKTI uppfylli skilyrði í samræmi við samþykka stýrða dreifingaráætlun með því að:

- tryggja að á staðnum sé tafarlaust aðgengi að einum skammti af tocilizumabi fyrir hvern sjúkling áður en innrennsli með CARVYKTI hefst. Sjúkrahúsið/læknastofan verður að hafa aðgang að viðbótarskammti af tocilizumabi innan 8 klst. frá hverjum skammti. Í þeim undantekningartilvikum þar sem tocilizumab er ekki fáanlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskortsskrá hjá Lyfjastofnun Evrópu, mun markaðsleyfishafi tryggja að önnur viðeigandi úrræði til að meðhöndla boðefnafár í stað tocilizumabs séu tiltæk á staðnum.

CARVYKTI verður eingöngu afhent stofnunum sem uppfylla skilyrði og aðeins ef heilbrigðisstarfsmaðurinn sem kemur að meðferð sjúklings hefur lokið fræðsluáætlun fyrir heilbrigðisstarfsmenn.

Fræðsluáætlun: Áður en til markaðssetningar CARVYKTI kemur í hverju aðildarlandi verða markaðsleyfishafi og þar til bært yfirvald að koma sér saman um innihald og framsetningu fræðsluefnisins.

Fræðsluáætlun fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarlandi þar sem CARVYKTI er markaðssett fái allir heilbrigðisstarfsmenn sem gert er ráð fyrir að ávísu, afgreiði og gefi CARVYKTI leiðbeiningar:

- til að auka skilning á boðefnafári (þ.m.t. eítíl- og traffrumnageri með rauðkornaáti) og eiturverkunum á taugar (þ.m.t. ICANS og aðrar eiturverkanir á taugar) og viðeigandi eftirliti, forvörn og meðhöndlun m.a. mikilvægi þess að tocilizumab sé aðgengilegt á staðnum áður en sjúklingur fær meðferðina.
- til að auðvelda ráðgjöf sjúklinga með viðeigandi upplýsingum.
- um að tilkynna þessar alvarlegu aukaverkanir í tengslum við CARVYKTI.
- um að tryggja áður en sjúklingur fær meðferðina að tocilizumab fyrir hvern sjúkling sé tiltækt á staðnum. Í þeim undantekningartilvikum þar sem tocilizumab er ekki fáanlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskortsskrá hjá Lyfjastofnun Evrópu, þarf að tryggja að önnur viðeigandi úrræði til að meðhöndla boðefnafár séu tiltæk á staðnum.

Þjálfun í meðhöndlun lyfsins

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn og aðrir starfsmenn sem koma að flutningi, geymslu, þíðingu, undirbúningi eða meðhöndlun CARVYKTI verði séð fyrir þjálfun:

- til að auka skilning á mikilvægri hugsanlegri hættu á minnkuðum lífvænleika frumanna vegna óviðeigandi meðhöndlunar eða undirbúnings lyfsins.
- til að leiðbeina um varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en CARVYKTI er meðhöndlað eða gefið (þ.e. hvernig eigi að athuga lyfið áður en það er gefið, hvernig eigi að þíða það og hvernig eigi að gefa það).

Fræðsluáætlun fyrir sjúklinga

Að upplýsa og útskýra fyrir fyrir sjúklingi:

- hættu á boðefnafári (þ.m.t. eítíl- og traffrumnageri með rauðkornaáti) og eiturverkunum á taugar (þ.m.t. ICANS og aðrar eiturverkanir á taugar) í tengslum við CARVYKTI og auka skilning á einkennum sem krefjast tafarlausrar læknishjálpar.
- nauðsyn þess að hafa öryggiskort sjúklings alltaf meðferðis og sýna það öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem veita umönnun (m.a. í bráðatilvikum) þannig að hægt sé að hafa samband

við lækinn sem sér um CAR-T meðferðina.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til þess að skilgreina enn frekar langtímaöryggi og -verkun CARVYKTI hjá fullorðnum sjúklingum með mergæxli sem eru endurkomin eða svara ekki meðferð og sem hafa þegar fengið að minnsta kosti þrjár meðferðir m.a. með próteasómhemli, ónægismemprandi lyfi og and-CD38 mótefni og hafa sýnt fram á versnun sjúkdómsins í síðustu meðferðinni, skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður úr langtíma eftirfylgnirannsókn hjá þátttakendum sem hafa áður verið meðhöndlaðir með ciltacabtagen autoleucel.	Júní 2043
Til þess að skilgreina enn frekar langtímaöryggi CARVYKTI hjá fullorðnum sjúklingum með mergæxli sem eru endurkomin eða svara ekki meðferð og sem hafa þegar fengið að minnsta kosti þrjár meðferðir m.a. með próteasómhemli, ónægismemprandi lyfi og and-CD38 mótefni og hafa sýnt fram á versnun sjúkdómsins í síðustu meðferðinni, skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður úr áhorfsrannsókn á öryggi lyfsins sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis og byggð á gagnagrunni.	Desember 2042
Til þess að skilgreina enn frekar langtímaöryggi CARVYKTI hjá fullorðnum sjúklingum með mergæxli sem eru endurkomin eða svara ekki meðferð og sem hafa þegar fengið að minnsta kosti þrjár meðferðir m.a. með próteasómhemli, ónægismemprandi lyfi og and-CD38 mótefni og hafa sýnt fram á versnun sjúkdómsins í síðustu meðferðinni, skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður úr áhorfsrannsókn á öryggi lyfsins sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis og byggð á sjúklingaupplýsingum aðallega frá ESB svæðinu.	Desember 2042

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til þess að staðfesta verkun og öryggi CARVYKTI hjá fullorðnum sjúklingum með mergæxli sem eru endurkomin eða svara ekki meðferð og sem hafa þegar fengið að minnsta kosti þrjár meðferðir m.a. með próteasómhemli, ónægismemprandi lyfi og and-CD38 mótefni og hafa sýnt fram á versnun sjúkdómsins í síðustu meðferðinni, skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður úr 3. stigs rannsókninni CARTITUDE-4 (MMY3002).	Desember 2026

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRA ÍLÁT (FRYSTIHULSTUR)

1. HEITI LYFS

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ frumur innrennslislyf, ördreifa
ciltacabtagen autoleucel (CAR+ lífvænlegar T frumur)

2. VIRK(T) EFNI

Lyfið inniheldur frumur úr mönnum.

Samgena T frumur úr mönnum, erfðabreyttar *ex vivo* með lentiveirufurju sem kóðar fyrir and-BCMA blendingsvakaviðtaka (CAR).

3. HJÁLPAREFNI

Cryostor CS5 (inniheldur dímetýlsúlfoxíð).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa

30 ml eða 70 ml frumuördreifa í hverjum poka.
Sjá upplýsingablað um lotuna.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Má ekki geisla.
EKKI má nota hvítfrumnaeyðandi síu.
Má ekki hrista.
Má ekki geyma í kæli.
Staðfesta á auðkenni sjúklings og auðkenni á lyfinu.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Einungis til samgena notkunar.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í frysti $\leq -120^{\circ}\text{C}$ í gufufasa fljótandi köfnunarefnis.
Ekki þíða lyfið fyrr en rétt fyrir notkun.
Má ekki frjósa aftur.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Farga skal ónotuðu lyfi eða úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðferð úrgangsefna frá mönnum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1648/001

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot
Nafn sjúklings:
Fæðingardagur sjúklings:
SEC:
Auðkenni poka:
Auðkenni pöntunar:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

INNRENNSLISPOKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ frumur innrennslislyf, ördreifa ciltacabtagen autoleucel (CAR+ lífvænlegar T frumur)
Eingöngu til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot
Nafn sjúklings:
Fæðingardagur sjúklings:
SEC:
Auðkenni poka:
Auðkenni pöntunar:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

30 ml eða 70 ml frumuördreifa í hverjum poka
Sjá upplýsingablað um lotuna.

6. ANNÆÐ

Einungis til samgena notkunar.
Staðfesta á auðkenni sjúklings

UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á UPPLÝSINGABLAÐI UM LOTUNA SEM FYLGIR HVERRI SENDINGU FYRIR EINN SJÚKLING

1. HEITI LYFS

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ frumur innrennslislyf, ördreifa ciltacabtagen autoleucel (CAR+ lífvænlegar T frumur)

2. VIRK(T) EFNI

Samgena T frumur úr mönnum, erfðabreyttar *ex vivo* með lentiveirufurju sem kóðar fyrir and-BCMA blendingsvakaviðtaka (CAR).

Lyfið inniheldur frumur úr mönnum.

3. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

Lotunúmer	Auðkenni poka	Þyngd sjúklings (kg)	Heildarrúmmál (ml)	Lyfjaskammtur í poka

Eitt frystihulstur úr áli inniheldur einn sæfðan sérpakkaðan innrennslispoka.

4. SKAMMTUR LYFSINS

Markskammturinn er $0,75 \times 10^6$ CAR jákvæðar lífvænlegar T frumur/kg líkamsþyngdar (ekki stærri en 1×10^8 CAR jákvæðar lífvænlegar T frumur).

Sjúklingar 100 kg og léttari: $0,5 - 1 \times 10^6$ CAR jákvæðar lífvænlegar T frumur/kg líkamsþyngdar.

Sjúklingar þyngri en 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^8$ CAR jákvæðar lífvænlegar T frumur (ekki byggt á þyngd).

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

6. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

GEYMIÐ SKJALIÐ OG HAFIÐ ÞAÐ AÐGENGILEGT VIÐ UNDIRBÚNING FYRIR GJÖF CARVYKTI

Einungis til samgena notkunar.

Má ekki geisla.

EKKI má nota hvítfrumnaeyðandi síu.

Má ekki hrista.

Má ekki geyma í kæli.

Staðfesta á auðkenni sjúklings og auðkenni á lyfinu.

7. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í frysti ($\leq -120^{\circ}\text{C}$). Geymið innrennslispokann í frystihulstrinu úr áli fram að þiðingu og lyfjagjöf. Setjið innrennslispokann innan í lokanlegan plastpoka áður en hann er þiðinn. Ekki á að opna pokann fyrr en lyfið hefur þiðnað. Þegar lyfið hefur þiðnað má það ekki frjósa aftur.

8. FYRNINGARDAGSETNING OG AÐRAR SÉRTÆKAR UPPLÝSINGAR UM LOTU

Framleitt af:	
Framleiðsludagsetning:	
Fyrningardagsetning:	DD/MMM/ÁÁÁÁ

9. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Farga skal ónotuðu lyfi eða úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðferð á úrgangsefni frá mönnum.

10. AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS**UPPLÝSINGAR UM SJÚKLING**

Nafn sjúklings:

Fæðingardagur sjúklings:

SEC:

Auðkenni pöntunar:

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1648/001

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ frumur innrennslislyf, ördreifna ciltacabtagen autoleucel (CAR+ lífvænlegar T frumur)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur afhenda þér öryggiskort fyrir sjúkling sem inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar um meðferð með CARVYKTI. Lesið það vandlega og fylgið leiðbeiningunum í því.
- Hafið öryggiskortið alltaf meðferðis og sýnið það þeim læknum eða hjúkrunarfræðingum sem farið er til eða ef farið er á sjúkrahús.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um CARVYKTI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa CARVYKTI
3. Hvernig CARVYKTI er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CARVYKTI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um CARVYKTI og við hverju það er notað

- CARVYKTI er tegund af lyfi sem kallast erfðabreytt frumumeðferð og er útbúið sérstaklega fyrir þig úr þínum eigin hvítu blóðkornum sem kallast T frumur.
- CARVYKTI er notað við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með krabbamein í beinmerg sem kallast mergæxli. Það er gefið þegar minnst þrjár aðrar tegundir meðferða hafa ekki skilað árangri.

Verkun CARVYKTI

- Hvítu blóðkornunum sem eru tekin úr þínu blóði er breytt á rannsóknarstofu þar sem gen er sett inn í þau sem gerir þeim kleift að búa til prótein sem heitir blendingsvakaviðtaki (CAR).
- CAR getur fest sig við ákveðin prótein á yfirborði mergæxlisfrumna og þá geta hvítu blóðkornin þín þekkt og ráðist á mergæxlisfrumurnar.

2. Áður en byrjað er að gefa CARVYKTI

Ekki má gefa þér CARVYKTI

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefni lyfjanna sem þú færð til að fækka hvítum blóðkornum (eitilfrumnaeyðandi meðferð) fyrir meðferð með CARVYKTI (sjá einnig kafla 3, Hvernig CARVYKTI er gefið).

Leitaðu ráða hjá læknum ef þig grunar að þú sért með ofnæmi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Láttu lækinn vita áður en þér er gefið CARVYKTI ef þú:

- ert með eða hefur verið með vandamál í sambandi við taugakerfið – eins og flog, slag, nýtilkomið eða versnandi minnistap
- ert með lungna-, hjarta- eða blóðþrýstings- (lækkaður eða hækkaður) vandamál
- ert með lifrar- eða nýrnavandamál
- ert með einkenni hýsilsóttar (graft-versus-host disease). Þetta gerist þegar ígræddar frumur ráðast á líkamann og valda einkennum eins og útbrotum, ógleði, uppköstum, niðurgangi og blóðugum hægðum.

Ef eitthvað af ofangreindu á við (eða ef þú ert ekki viss) skaltu leita ráða hjá læknum áður en þér er gefið CARVYKTI.

Próf og skoðanir

Áður en þér er gefið CARVYKTI athugar lækinn:

- fjölda blóðkorna
- lungu, hjarta og blóðþrýsting
- vísbendingar um sýkingar, en veitt verður meðferð við sýkingum áður en CARVYKTI er gefið
- hvort krabbameinið sé að versna
- hvort þú sért með lifrabólgu B, lifrabólgu C eða HIV sýkingu
- hvort þú hafir fengið bólusetningu á síðustu 6 vikum eða hvort það sé fyrirhugað á næstu mánuðum.

Eftir meðferð með CARVYKTI athugar lækinn:

- blóðið reglulega þar sem fjöldi blóðkorna og annarra þátta í blóði getur minnkað.
- Láttu lækinn strax vita ef þú færð hita, hroll eða einhver einkenni sýkingar, finnur fyrir þreytu eða ert með mar eða blæðingu.

Vertu á varðbergi gagnvart alvarlegum aukaverkunum

Lyfið getur valdið alvarlegum aukaverkunum sem þú verður tafarlausa að láta lækinn eða hjúkrunarfræðing vita af og sem geta krafist tafarlausrar læknishjálpar. Sjá kafla 4 undir „Alvarlegar aukaverkanir“.

Börn og unglingar

CARVYKTI á ekki að nota hjá börnum og unglungum yngri en 18 ára þar sem lyfið hefur ekki verið rannsakað í þessum aldurshópi og öryggi og verkun er ekki þekkt.

Notkun annarra lyfja samhliða CARVYKTI

Áður en þér er gefið CARVYKTI skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sérstaklega skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef þú notar:

- lyf sem veikja ónæmiskerfið, svo sem barksterar.

Þessi lyf geta truflað áhrif CARVYKTI.

Bólusetningar og CARVYKTI

Þú mátt ekki fá bóluefni sem kallast lifandi bóluefni:

- í 6 vikur áður en þú færð stutta meðferð með krabbameinslyfjum (sem kallast eítillfrumnaeyðandi meðferð) til að undirbúa líkamann fyrir CARVYKTI frumur.
- eftir CARVYKTI meðferð þegar ónæmiskerfið er að jafna sig.

Talaðu við lækinn ef þú þarft á einhverjum bólusetningum að halda.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

- Þetta er vegna þess að áhrif CARVYKTI á þungaðar konur eða konur með barn á brjósti eru ekki þekkt.

- CARVYKTI gæti skaðað ófætt barnið eða barn sem er á brjósti.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú ert þunguð eða grunar að þú sért þunguð eftir meðferð með CARVYKTI.

Þú verður að taka þungunarpróf áður en meðferð hefst. CARVYKTI má aðeins gefa ef niðurstaða þess er neikvæð.

Ef þú hefur fengið meðferð með CARVYKTI skaltu ræða framtíðaráform um þunganir við lækinn.

Akstur og notkun tækja eða véla

CARVYKTI getur haft veruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkun tækja eða véla, valdið aukaverkunum eins og:

- þreytutilfinningu
- erfiðleikum með jafnvægi og samhæfingu hreyfinga
- rugltilfinningu, máttleysi eða sundli.

Þú skalt ekki aka eða nota tæki eða vélar fyrr en minnst 8 vikum eftir gjöf CARVYKTI og ef þessi einkenni koma aftur fram.

CARVYKTI inniheldur dímetýlsúlfoxíð (DMSO) og kanamycin

Lyfið inniheldur DMSO (efni sem er notað til að varðveita frosnar frumur) og það getur innihaldið kanamycin í snefilmagni (amínóglúkósíð sýklalyf), sem hvort tveggja getur stundum valdið ofnæmisviðbrögðum. Læknirinn fylgist með þér með tilliti til vísbendinga um hugsanleg ofnæmisviðbrögð.

3. Hvernig CARVYKTI er gefið

CARVYKTI er alltaf gefið af heilbrigðisstarfsmanni á sjúkrahúsi/læknastofu.

CARVYKTI er gert úr þínum eigin blóðkornum

CARVYKTI er gert úr þínum eigin hvítu blóðkornum. Blóðkornin eru tekin úr blóðinu til að framleiða lyfið.

- Læknirinn tekur blóð úr æð hjá þér með slöngu.
- Sum hvítu blóðkornanna eru aðskilin frá blóðinu og því blóði sem eftir er er dælt aftur í líkamann. Þetta kallast hvítfrumuskiljun.
- Þetta ferli getur tekið 3 til 6 klst. og hugsanlega þarf að endurtaka það.
- Hvítu blóðkornin eru síðan send á framleiðslustað þar sem þeim er breytt til að búa til CARVYKTI. Þetta ferli tekur um 4 vikur.
- Á meðan verið er að framleiða CARVYKTI getur verið að þú fái önnur lyf til meðferðar á mergæxli. Það er til þess að sjúkdómurinn ágerist ekki.

Lyf sem eru gefin fyrir meðferð með CARVYKTI

Nokkrum dögum áður færðu meðferð sem kallast eítílfrumnaeyðandi meðferð til þess að búa líkamann undir að fá CARVYKTI. Þessi meðferð dregur úr fjölda hvíttra blóðkorna þannig að erfðabreyttu hvítu blóðkornin í CARVYKTI getur fjölgað þegar þau eru kominn aftur í líkamann.

30 til 60 mínúturnum áður getur verið að þér verði gefin önnur lyf m.a.:

- andhistamín vegna ofnæmisviðbragða – svo sem dífenhýdramín
- lyf við hita – svo sem parasetamól.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur ganga vandlega úr skugga um að CARVYKTI meðferðin sem þér er gefin sé með þínum eigin hvítu blóðkornum.

Hvernig þér er gefið CARVYKTI

CARVYKTI er gefið í eitt skipti. Þú færð það ekki aftur.

- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér CARVYKTI með dreypi í æð. Þetta kallast innrennsli í bláæð og tekur venjulega minna en 60 mínútur. CARVYKTI er erfðabreytt afbrigði af þínum eigin hvítu blóðkornum.

- Heilbrigðisstarfsmenn sem handleika CARVYKTI gera viðeigandi ráðstafanir til þess að koma í veg fyrir líkur á að smitsjúkdómar berist á milli.
- Þeir fylgja einnig staðbundnum leiðbeiningum til þess að hreinsa upp eða farga öllu efni sem hefur komist í snertingu við CARVYKTI.

Eftir að þér er gefið CARVYKTI

- Þú skalt ráðgera dvöl nálægt sjúkrahúsinu þar sem þú færð meðferðina í minnst 4 vikur eftir að þér er gefið CARVYKTI.
 - Þú þarft að fara aftur á sjúkrahúsið daglega í minnst 14 daga eftir að þér er gefið CARVYKTI. Það er til þess að læknirinn geti athugað hvort meðferðin virki og meðhöndlað hugsanlegar aukaverkanir. Ef þú færð alvarlegar aukaverkani getur þú þurft að vera á sjúkrahúsinu þangað til ráðin hefur verið bót á aukaverkununum og öruggt er fyrir þig að fara heim.
 - Ef þú missir af áætluðum tíma skaltu hringja í lækninn eða sjúkrahúsið/læknastofuna um leið og hægt er til að fá annan tíma.
- Óskað verður eftir að þú skráir upplýsingar í gagnagrunn í minnst 15 ár til þess að hægt verði að fylgjast með heilsu þinni og auðveldara verði að skilja langtímaáhrif CARVYKTI.
- CARVYKTI í blóðinu getur valdið því að ákveðin HIV próf gefi ranglega jákvæða niðurstöðu jafnvel þótt þú sért HIV neikvæð/ur.
- Þú skalt ekki gefa blóð, líffæri, vef eða frumur til ígræðslu þegar þú hefur fengið CARVYKTI.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. CARVYKTI getur valdið aukaverkunum sem geta verið alvarlegar eða lífshættulegar.

Alvarlegar aukaverkanir

Leitaðu læknishjálpar tafarlaust ef þú færð einhverja eftirfarandi alvarlegu aukaverkun sem getur verið veruleg eða banvæn.

- Nokkur einkenni alvarlegra ónæmisviðbragða sem kallast boðefnafár geta verið:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hrollur, hiti (38°C eða hærri),
- hraður hjartsláttur, öndunarerfiðleikar,
- lágur blóðþrýstingur sem getur orðið til þess að þú finnur fyrir sundli eða svima.

- Áhrif á taugakerfið, einkenni sem geta komið fram nokkrum dögum eða vikum eftir innrennslið og geta verið óljós til að byrja með. Sum þessara einkenna geta bent til alvarlegra ónæmisviðbragða sem kallast heilkenni eiturvekana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS) eða geta bent til Parkinsonsheilkennis:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- rugltilfinning,
- minni árvekni, áttavilla, kvíði, minnisleysi,
- erfiðleikar með tal eða drafsandi tal,
- hæggar hreyfingar, breytingar á rithönd

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- samhæfingarleysi, sem hefur áhrif á hreyfingar og jafnvægi,
- erfiðleikar með lestur, skrift og orðskilning,

- persónuleikabreytingar, sem geta leitt til þess að þú verðir minna málgefin/n, áhugaleysi í sambandi við iðkanir/athafnir, minnkuð andlitstjáning
- CARVYKTI getur aukið hættu á lífshættulegum sýkingum sem geta verið banvænar.

Ef þú tekur eftir einhverri ofangreindri aukaverkun skaltu tafarlaust leita læknishjálpar.

Aðrar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir eru taldar upp hér á eftir. Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing vita ef einhver þessara aukaverkana kemur fram.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýking í nefi, ennis- og kinnholum eða hálsi (kvef)
- bakteríusýking
- hósti, mæði
- höfuðverkur
- verkir m.a. vöðva- og liðverkir
- magaverkur
- þroti vegna vökvasöfnunar í líkamanum
- mikil þreytutilfinning
- ógleði, minnkuð matarlyst, hægðatregða, uppköst, niðurgangur
- vandamál við hreyfingar m.a. vöðvakrampar, vöðvahepningur
- taugskemmdir sem geta valdið náladofa, dofa, verkjum eða minnkaðri verkjaskynjun
- lág gildi mótefna í blóði sem kallast immúnóglóbúlín – sem getur valdið sýkingum
- lág súrefnisgildi í blóði sem veldur mæði, hósta, höfuðverk og rugli
- hækkaður blóðþrýstingur
- óeðlileg blóðpróf sem benda til:
 - lág gildi hvítra blóðkorna (m.a. daufkyrninga og eitilfrumna) sem getur komið fram með sýkingu og hita
 - lág gildi blóðflagna (frumur sem stuðla að storknun blóðs) og rauðra blóðkorna
 - lág gildi kalsíums, natríums, kalíums, magnesíums, fosfats í blóði
 - lág gildi albúmíns sem er ein gerð af próteini í blóði
 - lág gildi fibrínogens sem er ein gerð af próteini í blóði, gerir storknun blóðs erfiðari
 - hækkuð gildi próteins sem kallast ferrítín í blóði
 - hækkuð gildi ensíma í blóði sem kallast alkalískur fosfatasi, laktat dehydrógenasi, gamma-glútamýltransferasi og transamínasar

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- lungnabólga (sýking í lungum)
- veirusýking
- sveppasýking
- veruleg sýking dreifð um líkamann (sýklasótt)
- tegund herpesýkingar sem kallast cytomegaloveirusýking
- nýrnabilun
- óeðlilegur hjartsláttur
- blæðing, sem getur verið veruleg
- alvarlegt ónæmiviðbragð sem nær til blóðkorna - getur valdið lifrar- og miltisstækkun, kallast eítíl- og trafrumnager með rauðkornaáti
- vöðvaskjálfti
- svefnerfiðleikar
- vægt vöðvamáttleysi vegna taugaskemmda
- verulegt rugl
- náladofi, dofi og verkir í höndum og fótum, erfiðleikar við gang, máttleysi í fót- og/eða handleggjum og öndunarerfiðleikar
- dofi í andliti, erfiðleikar með hreyfingar andlitsvöðva og augna

- hátt gildi bilirúbíns í blóði
- blóðtappi
- húðútbrot
- hækkað gildi próteins sem kallast C-virkt prótein í blóði sem getur bent til sýkingar eða bólgu

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing vita ef þú færð einhverja ofangreinda aukaverkun. Ekki reyna að meðhöndla einkennin með öðrum lyfjum upp á eigin spýtur.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á CARVYKTI

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar læknum.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða ílátsins og innrennslispokanum á eftir EXP.

Geymið frosið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis ($\leq -120^{\circ}\text{C}$) þar til það er þiðið fyrir notkun. Má ekki fjósa aftur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

CARVYKTI inniheldur

Virka innihaldsefnið er ciltacabtagen autoleucel.

Hver CARVYKTI innrennslispoki inniheldur ciltacabtagen autoleucel frumuördreifur sem inniheldur $3,2 \times 10^6$ til 1×10^8 CAR jákvæðar lífvænlegar T frumur dreifðar í verndandi frystilausn.

Innrennslispoki inniheldur 30 ml eða 70 ml af innrennslislyfi, ördreifur.

Önnur innihaldsefni eru lausn (Cryostor CS5) notuð til þess að varðveita frosnar frumur (sjá kafla 2, CARVYKTI inniheldur DMSO og kanamycin).

Lyfið inniheldur erfðabreyttar frumur úr mönnum.

Lýsing á útliti CARVYKTI og pakkningastærðir

CARVYKTI er litlaus eða hvít, með blæbrigðum af hvítu, gulu og bleiku, 30 ml eða 70 ml frumuördreifa til innrennslis sem kemur í 50 ml eða 250 ml innrennslispoka, sem er pakkað hverjum fyrir sig í frystihulstur úr áli.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

CARVYKTI má ekki geisla þar sem geislun getur gert lyfið óvirkt.

Varúðarráðstafanir áður en lyfið er handleikið eða gefið

CARVYKTI á að flytja innan heilbrigðisstofnunar í lokuðu, óbrjótanlegu og vatnsheldu íláti.

Lyfið inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsmenn sem handleika CARVYKTI eiga að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (klæðast hönskum, hlífðarfatnaði og hlífðargleraugum) til þess að forðast að smitsjúkdómar berist á milli.

CARVYKTI verður ávallt að geyma við $\leq -120^{\circ}\text{C}$ þangað til pokinn er þíddur fyrir innrennslið.

Undirbúningur fyrir gjöf

Samræma á tímasetningu fyrir þíðingu CARVYKTI og innrennsli; staðfesta á innrennslistímann fyrirfram og aðlaga á tímann sem byrjað er að þíða lyfið þannig að CARVYKTI sé tilbúið fyrir innrennsli þegar sjúklingurinn er tilbúinn. Þegar lyfið hefur þíðnað á að gefa það strax og innrennslinu á að vera lokið innan 2,5 klst.

- Fyrir undirbúning CARVYKTI á að staðfesta auðkenni sjúklings með því að bera saman auðkenni sjúklings og auðkenni á CARVYKTI frystihulstrinu og upplýsingablaði um lotuna. Ekki á að taka CARVYKTI innrennslispokann úr frystihulstrinu ef upplýsingarnar á merkimiða fyrir sjúkling samsvara ekki auðkenni sjúklings.
- Strax og auðkenni sjúklings hefur verið staðfest á að taka CARVYKTI innrennslispokann úr frystihulstrinu.
- Innrennslispokann á að skoða með tilliti til heilleika ílátsins eins og skemmda eða sprungna áður en hann er látinn þíðna. Ekki á að gefa lyfið ef pokinn er ekki heill og hafa þá samband við **Janssen-Cilag International NV**.

Lyfið þiðið

- Innrennslispokann á að setja innan í lokanlegan plastpoka áður en hann er þiðinn.
- CARVYKTI á að þíða við $37^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ annaðhvort í vatnsbaði eða með þurru þíðingartæki þangað til enginn sjáanlegur ís er í innrennslispokanum. Heildartími þíðingar á ekki að vera lengri en 15 mínútur.
- Innrennslispokann á að taka úr plastpokanum og þurrka með klút. Innihald innrennslispokans á að blanda gætilega til þess að leysa ú kekkjamyndun frumefnisins. Ef kekkir eru enn sjáanlegir á að halda áfram að blanda innihaldinu gætilega. Litlir kekkir af frumefni eiga að leysast í sundur við gætilega handvirka blöndun. Ekki má sía CARVYKTI í annað ílát, þvo, setja í skilvindu og/eða blanda í nýtt efni áður en innrennsli er gefið.
- Þegar lyfið hefur þiðnað má hvorki frysta það aftur né setja í kæli.

Lyfjagjöf

- CARVYKTI er einungis til samgena notkunar í eitt skipti.
- Áður en innrennsli hefst og þegar sjúklingurinn er að ná sér á að tryggja að tocilizumab og neyðarbúnaður sé til taks. Í þeim undantekningartilvikum þar sem tocilizumab er ekki fáanlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskortsskrá hjá Lyfjastofnun Evrópu, skal tryggja að önnur viðeigandi úrræði til að meðhöndla boðefnafár í stað tocilizumabs séu tiltæk á staðnum.
- Staðfesta á að auðkenni sjúklings samsvari auðkenni á CARVYKTI innrennslispokanum og upplýsingablaði um lotuna. Ekki á að nota CARVYKTI innrennslispokann ef upplýsingarnar á merkimiða fyrir sjúkling samsvara ekki auðkenni sjúklings.
- Strax og lyfið hefur þiðnað á að gefa allt innihald CARVYKTI pokans með innrennsli í bláæð innan 2,5 klst. við stofuhita (20°C til 25°C), með innrennslisbúnaði með síu (in-line filter). Innrennslið tekur yfirleitt minna en 60 mínútur.
- EKKI má nota hvítfrumnaeyðandi síu.
- Innihald pokans á að blanda gætilega meðan á CARVYKTI innrennsli stendur til þess að leysa í sundur frumukekki.
- Þegar allt innihald pokans hefur verið gefið með innrennsli er slangan og sían skoluð með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til þess að tryggja að allt lyfið hafi verið gefið.

Varúðarráðstafanir sem á að gera vegna förgunar lyfsins

Ónotað lyf og allt efni sem hefur komist í snertingu við CARVYKTI (úrgangur á föstu og fljótandi formi) á að meðhöndla og farga sem hugsanlega sýktum úrgangi í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð á úrgangsefni frá mönnum.

Viðbrögð vegna útsetningar fyrir slysi

Við útsetningu fyrir slysi á að fylgja gildandi reglum um meðferð á úrgangsefni frá mönnum. Vinnusvæði og efni sem hugsanlega hafa komist í snertingu við CARVYKTI verður að afmenga með viðeigandi sóttþreinsunarefni.