

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ cellule dispersione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) è un medicinale a base di cellule autologhe geneticamente modificate, contenente cellule T trasdotte *ex vivo* usando un vettore lentivirale (LVV) incompetente per la replicazione, che codifica per un recettore antigenico chimerico (CAR) diretto contro l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA), comprendente due domini di riconoscimento singolo legati a un dominio co-stimolatorio 4-1BB e a un dominio di segnalazione CD3-zeta.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni sacca per infusione specifica per paziente di CARVYKTI contiene ciltacabtagene autoleucel ad una concentrazione lotto-dipendente di cellule T autologhe geneticamente modificate che esprimono un recettore dell'antigene chimerico anti-BCMA (cellule T vitali CAR-positive) (vedere paragrafo 4.2). Il medicinale è confezionato in una sacca per infusione contenente una dispersione di cellule per infusione di $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ cellule T vitali CAR-positive, sospese in una soluzione criopreservante.

Una sacca per infusione contiene 30 mL o 70 mL di dispersione per infusione.

La composizione cellulare e il numero finale di cellule dipendono dal peso corporeo del paziente e variano tra i singoli lotti del paziente. Oltre alle cellule T, possono essere presenti cellule *Natural Killer* (NK).

Le informazioni quantitative del medicinale, tra cui la concentrazione totale di cellule vitali, il volume di dispersione e il numero totale di cellule CAR+ per sacca e la dose fornita sono presentate nel foglio informativo del lotto presente all'interno del contenitore criogenico utilizzato per il trasporto di CARVYKTI.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni dose di CARVYKTI contiene 0,05 mL di dimetilsolfossido (DMSO) per mL e kanamicina residua (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per infusione

Dispersione da incolore a bianca, con sfumature di bianco, giallo e rosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CARVYKTI è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulante, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e nei quali si è verificata progressione della malattia durante l'ultima terapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

CARVYKTI deve essere somministrato in un centro di trattamento qualificato.

La terapia deve essere avviata sotto la direzione e la supervisione di un operatore sanitario esperto nel trattamento di neoplasie ematologiche maligne e istruito a somministrare e a gestire pazienti trattati con CARVYKTI.

Prima dell'infusione, il centro di trattamento qualificato deve disporre di almeno una dose di tocilizumab da utilizzare in caso di sindrome da rilascio di citochine (CRS), e deve avere accesso a una dose aggiuntiva entro 8 ore da ciascuna dose precedente (vedere paragrafo 4.4). Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea per i medicinali, prima dell'infusione devono essere disponibili idonee misure alternative per il trattamento della CRS in sostituzione di tocilizumab.

Prima dell'infusione e durante il periodo di recupero del paziente devono essere disponibili dispositivi di emergenza.

Posologia

CARVYKTI è destinato ad uso autologo (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento consiste in una singola dose per infusione contenente una dispersione di cellule T vitali CAR-positive in una sacca per infusione.

La dose target è di $0,75 \times 10^6$ cellule T vitali CAR-positive per kg di peso corporeo (con una dose massima di 1×10^8 cellule T vitali CAR-positive).

Pazienti fino a 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^6$ cellule T vitali CAR-positive per kg di peso corporeo.

Pazienti al di sopra di 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^8$ cellule T vitali CAR-positive (non dipendente dal peso)

Si rimanda al foglio informativo del lotto di accompagnamento per informazioni aggiuntive in merito alla dose.

Terapia ponte

Considerare la terapia ponte in base alla scelta del medico prescrittore prima dell'infusione con CARVYKTI per ridurre il carico tumorale o stabilizzare la malattia (vedere paragrafo 4.4).

Pre-trattamento (regime di linfodeplezione)

Il regime di linfodeplezione deve essere rinviato se il paziente presenta reazioni avverse gravi da precedenti terapie ponte (tra cui infezione attiva clinicamente significativa, tossicità cardiaca e tossicità polmonare) (vedere paragrafo 5.1).

La disponibilità di CARVYKTI deve essere confermata prima dell'inizio del regime di linfodeplezione.

Il regime di linfodeplezione a base di ciclofosfamide 300 mg/m^2 per via endovenosa e fludarabina 30 mg/m^2 per via endovenosa deve essere somministrato giornalmente per 3 giorni.

L'infusione di CARVYKTI deve essere somministrata da 5 a 7 giorni dopo l'inizio del regime di linfodeplezione. Se la risoluzione della tossicità dovuta al regime di linfodeplezione al Grado 1 o inferiore richiede più di 14 giorni, con conseguenti ritardi nella somministrazione di CARVYKTI, il regime di linfodeplezione deve essere somministrato nuovamente dopo almeno 21 giorni dalla prima dose del primo regime di linfodeplezione.

Per le modifiche della dose di ciclofosfamide e fludarabina, si rimanda al riassunto delle caratteristiche del prodotto di ciclofosfamide e fludarabina.

Premedicazione

I seguenti medicinali pre-infusione devono essere somministrati a tutti i pazienti da 30 a 60 minuti prima dell'infusione di CARVYKTI:

- antipiretico (paracetamolo da 650 a 1 000 mg per via orale o endovenosa).
- antistaminico (difenidramina da 25 a 50 mg o equivalente, per via orale o endovenosa).

L'uso di corticosteroidi sistemici a scopo profilattico deve essere evitato in quanto potrebbe interferire con l'attività di CARVYKTI.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti di età ≥ 65 anni.

Pazienti sieropositivi per il virus dell'epatite B (HBV), per il virus dell'epatite C (HCV) o per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV)

Attualmente non vi è esperienza nella produzione di CARVYKTI per pazienti positivi al test dell'HIV, dell'HBV in fase attiva, o dell'HCV in fase attiva. Lo screening per l'infezione da HBV, HCV e HIV e altri agenti infettivi deve essere eseguito prima della raccolta delle cellule per la produzione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di CARVYKTI nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

CARVYKTI è solo per uso endovenoso.

NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.

Preparazione di CARVYKTI per l'infusione

Assicurarsi che prima dell'infusione e durante il periodo di recupero, siano disponibili tocilizumab o alternative adeguate, nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea per i medicinali, nonché dispositivi di emergenza.

Prima dell'infusione è necessario confermare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni univoche dello stesso riportate sul contenitore criogenico di CARVYKTI, sulla sacca per infusione e sul foglio informativo del lotto (vedere paragrafo 4.4).

Il medicinale non deve essere scongelato finché non si è pronti per l'uso. Le tempistiche di scongelamento e di infusione di CARVYKTI devono essere coordinate; l'orario dell'infusione deve essere confermato in anticipo e l'ora di inizio dello scongelamento deve essere stabilita in maniera tale che, quando il paziente è pronto, CARVYKTI sia disponibile per l'infusione. Il medicinale deve essere somministrato immediatamente dopo lo scongelamento e l'infusione deve essere completata entro 2,5 ore dallo scongelamento.

Per le istruzioni dettagliate sulla preparazione, somministrazione, misure da mettere in atto in caso di esposizione accidentale e smaltimento di CARVYKTI, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al(i) principio(i) attivo(i) o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Devono essere prese in considerazione le controindicazioni della chemioterapia linfodepletiva e la terapia di supporto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Devono essere applicati i requisiti di tracciabilità previsti per le terapie cellulari avanzate. Per garantire la tracciabilità, il nome del medicinale, il numero di lotto e il nominativo del paziente trattato devono essere conservati per un periodo di 30 anni dopo la data di scadenza del medicinale.

Aspetti generali

Uso autologo

CARVYKTI è destinato esclusivamente ad uso autologo e non deve essere somministrato in nessuna circostanza ad altri pazienti. L'infusione di CARVYKTI non deve essere somministrata se le informazioni sull'etichetta del medicinale e sul foglio informativo del lotto non corrispondono all'identità del paziente.

Valutazione clinica prima dell'infusione di CARVYKTI

L'infusione di CARVYKTI deve essere rinviata se il paziente presenta una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- infezione attiva o patologie infiammatorie clinicamente significative,
- tossicità non ematologiche di grado ≥ 3 dovute al regime di linfodeplezione con ciclofosfamide e fludarabina, ad eccezione di nausea, vomito, diarrea o stipsi di Grado 3. L'infusione di CARVYKTI deve essere rinviata fino a risoluzione di questi eventi al Grado ≤ 1 ,
- malattia del trapianto contro l'ospite in fase attiva.

I pazienti che presentano al momento o che hanno avuto una storia di malattia del sistema nervoso centrale (SNC) significativa o funzionalità renale, epatica, polmonare o cardiaca non adeguata sono probabilmente più vulnerabili alle conseguenze delle reazioni avverse descritte di seguito e richiedono particolare attenzione. Non vi è alcuna esperienza nell'uso di CARVYKTI in pazienti affetti da mieloma con coinvolgimento del SNC o con altre malattie del SNC preesistenti e clinicamente rilevanti.

L'efficacia/sicurezza di CARVYKTI in pazienti trattati in precedenza con altri farmaci anti-BCMA non è nota.

Sono disponibili evidenze limitate sull'efficacia/sicurezza di CARVYKTI in pazienti ri-trattati.

Monitoraggio dopo l'infusione

I pazienti devono essere monitorati quotidianamente per 14 giorni dopo l'infusione di CARVYKTI presso una struttura clinica qualificata, e poi periodicamente per ulteriori 2 settimane dopo l'infusione di CARVYKTI, per segni e sintomi di CRS, eventi neurologici e altre tossicità (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere informati di rimanere in prossimità di una struttura di trattamento qualificata per almeno 4 settimane dopo l'infusione.

Sindrome da rilascio di citochine

In seguito all'infusione di CARVYKTI si può verificare una sindrome da rilascio di citochine (CRS), che può comportare reazioni fatali o potenzialmente letali.

Quasi tutti i pazienti hanno manifestato CRS dopo l'infusione di CARVYKTI, nella maggior parte dei casi di Grado 1 o 2 (vedere paragrafo 4.8). Il tempo mediano dall'infusione di CARVYKTI (Giorno 1) all'insorgenza della CRS è stato di 7 giorni (intervallo: da 1 a 12 giorni). Il 90% circa dei pazienti ha manifestato l'insorgenza di CRS dopo il Giorno 3 dall'infusione di CARVYKTI.

In quasi tutti i casi, la durata della CRS variava da 1 a 15 giorni (durata mediana 4 giorni). Il novanta per cento dei pazienti ha presentato una durata della CRS ≤ 7 giorni.

I segni clinici e i sintomi della CRS possono comprendere, a titolo esemplificativo, febbre (con o senza rigor), brividi, ipotensione, ipossia ed enzimi epatici aumentati. Le complicanze della CRS potenzialmente pericolose per la vita possono comprendere disfunzione cardiaca, tossicità neurologica e linfocitopenia emofagocitica (HLH). I pazienti che sviluppano HLH possono presentare un aumento

del rischio di emorragia severa. I pazienti devono essere monitorati attentamente per i segni o sintomi di questi eventi, compresa la febbre. Tra i fattori di rischio di CRS severa vi sono elevato carico tumorale pre-infusione, infezione attiva e insorgenza precoce di febbre o febbre persistente dopo 24 ore di trattamento sintomatico.

L'infusione di CARVYKTI deve essere ritardata se il paziente ha reazioni avverse gravi irrisolte da precedenti terapie ponte o da linfodeplezione (tra cui tossicità cardiaca e tossicità polmonare), rapida progressione della malattia e infezione attiva clinicamente significativa (vedere paragrafo 4.2). Deve essere fornito un adeguato trattamento profilattico e terapeutico delle infezioni e deve essere assicurata la completa risoluzione di qualsiasi infezione attiva prima dell'infusione di CARVYKTI. Le infezioni possono verificarsi anche in concomitanza con la CRS e possono aumentare il rischio di evento fatale.

Prima dell'infusione deve essere accertata la disponibilità di almeno una dose di tocilizumab da somministrare in caso di CRS. Il centro di trattamento qualificato deve avere accesso a una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore da ciascuna dose precedente. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea per i medicinali, il centro di trattamento deve disporre di misure alternative adeguate per il trattamento della CRS in sostituzione di tocilizumab. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di CRS quotidianamente per 14 giorni dopo l'infusione di CARVYKTI presso una struttura clinica qualificata, e poi periodicamente per altre due settimane dopo l'infusione di CARVYKTI.

I pazienti devono essere informati di rivolgersi immediatamente a un medico qualora dovessero presentare segni o sintomi di CRS in qualsiasi momento. Al primo segno di CRS, il paziente deve essere valutato subito per il ricovero ospedaliero e deve essere avviato un trattamento con cure di supporto, tocilizumab, o tocilizumab in associazione a corticosteroidi, come indicato nella Tabella 1 di seguito.

La valutazione per HLH deve essere presa in considerazione nei pazienti con CRS severa o non responsiva. Per i pazienti con elevato carico tumorale pre-infusione, insorgenza precoce di febbre o febbre persistente dopo 24 ore, deve essere preso in considerazione l'uso precoce di tocilizumab. In caso di CRS, l'uso di fattori di crescita mieloidi deve essere evitato, in particolare il fattore stimolante le colonie granulocitarie-macrofagiche (GM-CSF). In pazienti con elevato carico tumorale, prima dell'infusione con CARVYKTI, valutare la riduzione del carico della malattia al basale con la terapia ponte (vedere paragrafo 4.2).

Gestione della sindrome da rilascio di citochine associata a CARVYKTI

Se si sospetta CRS, gestirla in base alle raccomandazioni riportate nella Tabella 1. Se necessario, devono essere somministrate cure di supporto per la CRS (che includono, a titolo esemplificativo, agenti antipiretici, supporto di fluidi EV, vasopressori, ossigenoterapia, ecc.). Devono essere presi in considerazione esami di laboratorio per monitorare la coagulazione intravasale disseminata, i parametri ematologici, nonché la funzionalità polmonare, cardiaca, renale ed epatica. Per i pazienti che sviluppano CRS di grado elevato e HLH che rimangono severe o potenzialmente letali dopo la prima somministrazione di tocilizumab e corticosteroidi, possono essere presi in considerazione altri anticorpi monoclonali contro le citochine (ad esempio anti-IL1 e/o anti-TNF α) o una terapia diretta alla riduzione ed eliminazione delle cellule CAR-T.

Se durante la CRS si sospetta una tossicità neurologica concomitante, somministrare:

- corticosteroidi al dosaggio corrispondente all'intervento più aggressivo sulla base dei gradi di CRS e di tossicità neurologica nelle Tabelle 1 e 2,
- tocilizumab secondo il grado della CRS nella Tabella 1,
- farmaci anticonvulsivanti secondo la tossicità neurologica nella Tabella 2.

Tabella 1: Linee guida per la classificazione e gestione della CRS

Grado della CRS^a	Tocilizumab^b	Corticosteroidi^f
Grado 1 Temperatura $\geq 38^{\circ} \text{C}^{\text{c}}$	Valutare la somministrazione di tocilizumab 8 mg/kg per via endovenosa (EV) nell'arco di 1 ora (non superare gli 800 mg).	N/A
Grado 2 I sintomi richiedono e rispondono a un intervento moderato. Temperatura $\geq 38^{\circ} \text{C}^{\text{c}}$ con: ipotensione che non richiede vasopressori, e/o ipossia che richiede ossigeno tramite cannula ^e o flusso libero, o tossicità d'organo di Grado 2.	Somministrare tocilizumab 8 mg/kg EV nell'arco di 1 ora (non superare 800 mg). Ripetere il trattamento con tocilizumab ogni 8 ore secondo necessità se non responsivo ai fluidi per via endovenosa fino a 1 litro o all'incremento dell'ossigenoterapia.	Valutare la somministrazione di metilprednisolone 1 mg/kg per via endovenosa (EV) due volte al giorno o desametasone (ad es. 10 mg EV ogni 6 ore).
	In assenza di miglioramento entro 24 ore o in caso di rapida progressione, ripetere tocilizumab e intensificare la dose di desametasone (20 mg EV ogni 6-12 ore). Dopo 2 dosi di tocilizumab, valutare agenti anticitochinici alternativi. ^d Non superare 3 dosi di tocilizumab nell'arco di 24 ore o 4 dosi in totale.	
Grado 3 I sintomi richiedono e rispondono a un intervento aggressivo. Temperatura $\geq 38^{\circ} \text{C}^{\text{c}}$ con: ipotensione che richiede un vasopressore con o senza vasopressina e/o ipossia che richiede ossigeno con cannula nasale ad alto flusso ^e , maschera facciale, maschera non rebreather o maschera di Venturi, o tossicità d'organo di Grado 3 o transaminita di Grado 4.	Secondo il Grado 2	Somministrare metilprednisolone 1 mg/kg EV due volte al giorno o desametasone (ad es. 10 mg EV ogni 6 ore).
	In assenza di miglioramento entro 24 ore o in caso di rapida progressione, ripetere tocilizumab e intensificare la dose di desametasone (20 mg EV ogni 6-12 ore). In assenza di miglioramento entro 24 ore o in caso di progressione rapida persistente, passare a metilprednisolone 2 mg/kg EV ogni 12 ore. Dopo 2 dosi di tocilizumab, valutare agenti anticitochinici alternativi. ^d Non superare 3 dosi di tocilizumab nell'arco di 24 ore o 4 dosi in totale.	
Grado 4 Sintomi potenzialmente letali.	Secondo il Grado 2	Somministrare desametasone 20 mg EV ogni 6 ore.

<p>Necessità di supporto ventilatorio, emodialisi veno-venosa continua (CVVHD).</p> <p>Temperatura $\geq 38^{\circ}$ C° con:</p> <p>ipotensione che richiede più vasopressori (escluso vasopressina), e/o</p> <p>ipossia che richiede ventilazione a pressione positiva (ad es. CPAP, BiPAP, intubazione e ventilazione meccanica),</p> <p>o</p> <p>tossicità d'organo di Grado 4 (esclusa transaminite).</p>	<p>Dopo 2 dosi di tocilizumab, valutare agenti anticitochinici alternativi.^d Non superare 3 dosi di tocilizumab nell'arco di 24 ore o 4 dosi in totale.</p> <p>In assenza di miglioramento entro 24 ore, valutare la somministrazione di metilprednisolone (1-2 g EV, ripetere ogni 24 ore se necessario; ridurre gradualmente come clinicamente indicato) o altri immunosoppressori (ad es. terapie anti-cellule T).</p>
--	--

^a Sulla base del sistema di classificazione ASTCT 2019 (Lee et.al, 2019), modificato per includere la tossicità d'organo.

^b Per i dettagli consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di tocilizumab. Considerare misure alternative (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

^c Attribuita a CRS. La febbre potrebbe non essere sempre presente in concomitanza con ipotensione o ipossia, poiché potrebbe essere mascherata da interventi come antipiretici o terapia anticitochinica (ad es. tocilizumab o steroidi). L'assenza di febbre non influisce sulla decisione di gestione della CRS. In questo caso la gestione della CRS è guidata dall'ipotensione e/o ipossia e dal sintomo più grave non attribuibile a nessun'altra causa.

^d È possibile valutare la somministrazione di anticorpi monoclonali contro le citochine (ad esempio gli anti-IL1 come anakinra) in base ai protocolli di riferimento per la CRS non responsiva.

^e La cannula nasale a basso flusso eroga ≤ 6 l/min, la cannula nasale ad alto flusso eroga >6 l/min.

^f Proseguire l'uso di corticosteroidi fino a quando l'evento non è di Grado 1 o inferiore; ridurre gradualmente gli steroidi se l'esposizione totale ai corticosteroidi è superiore a 3 giorni.

Tossicità neurologiche

Le tossicità neurologiche sono frequenti dopo il trattamento con CARVYKTI e possono risultare fatali o potenzialmente letali (vedere paragrafo 4.8). Le tossicità neurologiche includevano ICANS, disturbi neurocognitivi e del movimento con segni e sintomi di parkinsonismo, sindrome di Guillain-Barré, neuropatie periferiche e paralisi dei nervi cranici. I pazienti devono essere informati sui segni e sintomi di queste tossicità neurologiche e sulla possibile natura ritardata dell'insorgenza di alcune di queste tossicità. Ai pazienti deve essere indicato di richiedere immediatamente consulenza medica per ulteriore valutazione e gestione qualora, in qualsiasi momento, dovessero presentarsi segni o sintomi di una qualsiasi di queste tossicità neurologiche.

Sindrome di neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie (ICANS)

I pazienti che ricevono CARVYKTI possono manifestare ICANS fatale o potenzialmente letale in seguito al trattamento con CARVYKTI, anche prima dell'insorgenza della CRS. L'insorgenza della tossicità neurologica può essere concomitante alla CRS, successiva alla risoluzione della CRS o insorgere in assenza di CRS. I sintomi comprendono afasia, linguaggio lento, disgrafia, encefalopatia, riduzione del livello di coscienza e stato confusionale.

La riduzione del carico di malattia basale tramite la terapia ponte prima dell'infusione con CARVYKTI in pazienti con elevato carico tumorale deve essere valutata in quanto può ridurre il rischio di sviluppare tossicità neurologica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di ICANS per quattro settimane dopo l'infusione. Al primo segno di ICANS, il paziente deve essere immediatamente valutato per l'ospedalizzazione e si deve avviare un trattamento con terapia di supporto come indicato nella Tabella 2 riportata di seguito. L'identificazione precoce e il trattamento aggressivo della CRS o dell'ICANS possono essere importanti per prevenire l'insorgenza o il peggioramento della tossicità neurologica. Continuare a

monitorare i pazienti per segni e sintomi di tossicità neurologiche dopo la risoluzione di CRS e/o ICANS.

Gestione della tossicità neurologica associata a CARVYKTI

Al primo segno di tossicità neurologica, compresa l'ICANS, deve essere presa in considerazione una valutazione neurologica. Escludere altre cause dei sintomi neurologici. Fornire cure intensive e terapia di supporto per tossicità neurologiche severe o potenzialmente pericolose per la vita.

Se si sospetta una concomitante CRS durante l'evento di tossicità neurologica, somministrare:

- corticosteroidi al dosaggio corrispondente all'intervento più aggressivo sulla base dei gradi della CRS e della tossicità neurologica nelle Tabelle 1 e 2,
- tocilizumab secondo il grado della CRS nella Tabella 1,
- farmaci anticonvulsivanti secondo la tossicità neurologica nella Tabella 2.

Tabella 2: Linee guida per la gestione dell'ICANS

Grado ICANS^a	Corticosteroidi
<p>Grado 1</p> <p>Punteggio ICE 7-9^b</p> <p>o ridotto livello di coscienza: si sveglia spontaneamente.</p>	<p>Valutare la somministrazione di desametasone^c 10 mg per via endovenosa ogni 6-12 ore per 2-3 giorni.</p> <p>Valutare l'uso di farmaci antiepilettici non sedanti (ad es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive.</p>
<p>Grado 2</p> <p>Punteggio ICE 3-6^b</p> <p>o ridotto livello di coscienza: si sveglia al suono della voce</p>	<p>Somministrare desametasone^c 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore per 2-3 giorni o più a lungo in caso di sintomi persistenti.</p> <p>Valutare la possibilità di ridurre gradualmente gli steroidi se l'esposizione totale ai corticosteroidi è superiore a 3 giorni.</p> <p>Valutare l'uso di farmaci antiepilettici non sedanti (ad es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive.</p>
<p>Grado 3</p> <p>Punteggio ICE 0-2^b (se il punteggio ICE è 0 ma il paziente è risvegliabile (ad es. sveglio con afasia globale) e in grado di eseguire la valutazione)</p> <p>o ridotto livello di coscienza: si sveglia solo con stimoli tattili</p> <p>o crisi convulsive dei seguenti tipi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • qualsiasi crisi convulsiva clinica, focale o generalizzata, che si risolve rapidamente oppure • crisi non-convulsive all'EEG che si risolvono con un intervento, <p>o aumento della pressione intracranica (ICP): edema focale/locale in base all'imaging cerebrale^d.</p>	<p>Somministrare desametasone^c 10 mg-20 mg per via endovenosa ogni 6 ore.</p> <p>In assenza di miglioramento dopo 48 ore o in caso di peggioramento della tossicità neurologica, aumentare la dose di desametasone^c fino ad almeno 20 mg per via endovenosa ogni 6 ore; ridurre gradualmente entro 7 giorni,</p> <p>OPPURE passare a metilprednisolone ad alto dosaggio (1 g/die, ripetere ogni 24 ore se necessario; ridurre gradualmente come clinicamente indicato).</p> <p>Valutare l'uso di farmaci antiepilettici non sedanti (ad es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive.</p>

<p>Grado 4</p> <p>Punteggio ICE 0^b (il paziente non è risvegliabile né in grado di eseguire la valutazione ICE)</p> <p>oppure ridotto livello di coscienza sia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paziente non risvegliabile o che richiede stimoli tattili vigorosi o ripetitivi per svegliarsi oppure • stupor o coma, <p>o crisi convulsive dei seguenti tipi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • crisi prolungata potenzialmente letale (>5 min) oppure • convulsioni cliniche o elettriche ripetitive senza ritorno al valore basale fra l'una e l'altra, <p>oppure esiti motori^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • debolezza motoria focale profonda, come emiparesi o paraparesi, <p>oppure, aumento dell'ICP/edema cerebrale, con segni/sintomi come:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edema cerebrale diffuso all'imaging cerebrale oppure • postura decerebrata o decorticata oppure • paralisi del VI nervo cranico oppure • papilledema oppure • triade di Cushing 	<p>Somministrare desametasone^e 10 mg-20 mg per via endovenosa ogni 6 ore.</p> <p>In assenza di miglioramento dopo 24 ore o in caso di peggioramento della tossicità neurologica, passare a metilprednisolone ad alto dosaggio (1-2 g/die, ripetere ogni 24 ore se necessario; ridurre gradualmente come clinicamente indicato).</p> <p>Valutare l'uso di farmaci antiepilettici non sedanti (ad es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive.</p> <p>Se si sospetta aumento dell'ICP/edema cerebrale, valutare l'iperventilazione e una terapia iperosmolare. Somministrare metilprednisolone ad alto dosaggio (1-2 mg/die, ripetere ogni 24 ore se necessario; ridurre gradualmente come clinicamente indicato), e valutare un consulto neurologico e/o neurochirurgico.</p>
---	---

EEG=elettroencefalogramma; ICE= (encefalopatia associata alle) cellule immunitarie effettrici

Nota: La classificazione e la gestione dell'ICANS è determinata dall'evento più grave (punteggio ICE, livello di coscienza, crisi, risultati motori, aumento dell'ICP/edema cerebrale) non attribuibile a nessun'altra causa.

^a Criteri ASTCT 2019 per la classificazione della tossicità neurologica (Lee et.al, 2019).

^b Se il paziente è risvegliabile e in grado di eseguire la valutazione dell'encefalopatia associata alle cellule immunitarie effettrici (ICE), valutare secondo la Tabella 3 di seguito.

^c Tutti i riferimenti alla somministrazione di desametasone sono desametasone o equivalente.

^d L'emorragia intracranica con o senza edema associato non è considerata caratteristica di neurotossicità ed è esclusa dalla classificazione dell'ICANS. Può essere classificata secondo CTCAE v5.0.

^e Tremori e miocloni associati alle terapie con cellule immunitarie effettrici possono essere classificati secondo CTCAE v5.0, ma non influenzano la classificazione dell'ICANS.

Tabella 3. Valutazione dell'encefalopatia associata alle cellule immunitarie effettrici (ICE)

Strumento per la valutazione dell'encefalopatia associata alle cellule immunitarie effettrici (ICE)^a	
	Punti
Orientarsi: orientato su anno, mese, città, ospedale	4
Nominare: nomina 3 oggetti (ad es. indica l'orologio, la penna, il pulsante)	3
Eseguire i comandi: (ad es. "mostra 2 dita" o "chiudi gli occhi e tira fuori la lingua")	1
Scrivere: capacità di scrivere una frase tipo	1
Attenzione: contare a ritroso da 100 ogni dieci	1

^a Punteggio Strumento ICE:

- 10 punti: nessun deficit
- 7-9 punti: ICANS Grado 1
- 3-6 punti: ICANS Grado 2
- 0-2 punti: ICANS Grado 3
- 0 punti: paziente non risvegliabile e non in grado di eseguire la valutazione ICE: ICANS Grado 4

Tossicità neurocognitiva e del movimento con segni e sintomi di parkinsonismo

Negli studi clinici del piano di sviluppo di CARVYKTI sono state riportate tossicità neurologiche caratterizzate da disturbi del movimento e tossicità neurocognitiva, con segni e sintomi di parkinsonismo. È stato osservato un cluster di sintomi con insorgenza variabile che coinvolgeva più di un dominio di sintomi, inclusi quello del movimento (ad es. micrografia, tremore, bradicinesia, rigidità, postura in avanti, andatura strascicante), quello cognitivo (ad es. perdita di memoria, disturbo dell'attenzione, confusione) e l'alterazione della personalità (ad es. ridotta espressione facciale, insensibilità affettiva, facies inespressiva, apatia), spesso con insorgenza di lieve entità (ad es. micrografia, insensibilità affettiva), che in alcuni pazienti è progredita fino all'incapacità di lavorare o prendersi cura di sé. Tutti questi pazienti presentavano una combinazione di due o più fattori di rischio, come un elevato carico tumorale al basale (plasmacellule del midollo osseo $\geq 80\%$, picco M nel siero ≥ 5 g/dl o catene leggere libere nel siero ≥ 5.000 mg/l), una precedente CRS di Grado 2 o superiore, una precedente ICANS, ed un'elevata espansione e persistenza delle cellule CAR-T. In questi pazienti, il trattamento con levodopa/carbidopa (n=2), non è stato efficace nel migliorare la sintomatologia. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di parkinsonismo che possono mostrare un'insorgenza ritardata, e devono essere gestiti con misure di cura di supporto.

Sindrome di Guillain-Barré

La sindrome di Guillain-Barré (GBS) è stata riportata dopo il trattamento con CARVYKTI. I sintomi riportati includono quelli consistenti con la variante di Miller-Fisher della GBS, debolezza motoria, disturbi del linguaggio e poliradicolonevrite (vedere paragrafo 4.8)

I pazienti devono essere monitorati per GBS. I pazienti che manifestano neuropatia periferica devono essere valutati per GBS. Valutare la possibilità di trattamento con immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) e plasmaferesi a seconda della gravità della tossicità.

Neuropatia periferica

Neuropatia periferica, inclusi eventi sensoriali, motori o sensomotori è stata riportata in studi di CARVYKTI.

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di neuropatie periferiche. Valutare la possibilità di trattamento con un breve ciclo di corticosteroidi sistemici, a seconda della gravità e della progressione di segni e sintomi.

Paralisi dei nervi cranici

In studi clinici di CARVYKTI sono stati riportati eventi di paralisi del VII, III, V e VI nervo cranico, alcuni dei quali bilaterali, peggioramento della paralisi dei nervi cranici dopo miglioramento, ed eventi di neuropatia periferica in pazienti con paralisi dei nervi cranici.

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di paralisi dei nervi cranici. Valutare la possibilità di trattamento con un breve ciclo di corticosteroidi sistemici, a seconda della severità e della progressione di segni e sintomi.

Citopenie prolungate e ricorrenti

I pazienti possono presentare citopenie per diverse settimane dopo la chemioterapia linfodepletiva e l'infusione di CARVYKTI e devono essere gestiti in conformità alle linee guida locali. Nello Studio MMY2001 quasi tutti i pazienti presentavano una o più reazioni avverse di citopenia di Grado 3 o 4. Nella maggior parte dei pazienti si è registrato un tempo mediano dall'infusione alla prima insorgenza di citopenia di Grado 3 o 4 inferiore a due settimane, e la maggior parte dei pazienti ha presentato miglioramenti al Grado 2 o inferiore entro il Giorno 30 (vedere paragrafo 4.8).

L'emocromo deve essere monitorato prima e dopo l'infusione di CARVYKTI. Per la trombocitopenia deve essere preso in considerazione il supporto trasfusionale. La neutropenia prolungata è stata associata a un maggior rischio di infezione. I fattori di crescita mieloidi, in particolare GM-CSF, hanno il potenziale di peggiorare i sintomi di CRS e non sono raccomandati durante le prime 3 settimane dopo CARVYKTI o fino alla risoluzione della CRS.

Infezioni gravi e neutropenia febbrile

Dopo l'infusione di CARVYKTI, i pazienti hanno manifestato infezioni gravi, anche potenzialmente letali o fatali (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di infezione prima e durante il trattamento con CARVYKTI e trattati adeguatamente. La profilassi antimicrobica deve essere somministrata secondo le linee guida locali. Notoriamente, le infezioni complicano il corso e la gestione della CRS concomitante. I pazienti con infezione attiva clinicamente significativa non devono iniziare il trattamento con CARVYKTI fino a quando l'infezione non sia sotto controllo.

In caso di neutropenia febbrile, l'infezione deve essere valutata e gestita adeguatamente con antibiotici ad ampio spettro, somministrazione di fluidi e altre cure di supporto se clinicamente indicato.

I pazienti trattati con CARVYKTI possono essere esposti a un rischio maggiore di infezioni severe/fatali da COVID-19. I pazienti devono essere informati sull'importanza delle misure di prevenzione.

Riattivazioni virali

Nei pazienti trattati con medicinali diretti contro le cellule B può verificarsi la riattivazione dell'HBV, in alcuni casi con conseguente epatite fulminante, insufficienza epatica e decesso.

Attualmente non vi sono esperienze di produzione di CARVYKTI per i pazienti positivi al test dell'HIV, dell'HBV in fase attiva, o dell'HCV in fase attiva. Lo screening per l'HBV, l'HCV e l'HIV e altri agenti infettivi deve essere eseguito prima del prelievo delle cellule per la produzione del medicinale (vedere paragrafo 4.2).

Ipogammaglobulinemia

I pazienti che assumono CARVYKTI possono essere soggetti a ipogammaglobulinemia.

I livelli delle immunoglobuline devono essere monitorati dopo il trattamento con CARVYKTI; devono essere somministrate IVIG se IgG <400 mg/dL. Gestire in base alle linee guida standard, inclusi la profilassi antibiotica o antivirale e il monitoraggio delle infezioni.

Neoplasie maligne secondarie

I pazienti trattati con CARVYKTI possono sviluppare neoplasie maligne secondarie. Il paziente deve essere monitorato a vita per l'insorgenza di neoplasie maligne secondarie. Qualora insorgesse una

neoplasia maligna secondaria, deve essere contattata l'azienda per ricevere istruzioni sui campioni del paziente da sottoporre ad analisi.

Interferenza con i test virologici

A causa di limitate e brevi sequenze genetiche identiche tra il vettore lentivirale usato per produrre CARVYKTI e il virus HIV, alcuni test che rilevano gli acidi nucleici dell'HIV (NAT) potrebbero dare un risultato falso positivo.

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

I pazienti trattati con CARVYKTI non devono donare sangue, organi, tessuti o cellule per il trapianto. Questa informazione è riportata nella Scheda di allerta del paziente che deve essere consegnata al paziente.

Ipersensibilità

L'infusione di CARVYKTI può provocare reazioni allergiche. Dimetilsolfossido (DMSO) o kanamicina residua contenuti in CARVYKTI possono causare gravi reazioni di ipersensibilità, inclusa l'anafilassi. Nelle 2 ore successive all'infusione, i pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di reazioni severe. Trattare tempestivamente e gestire i pazienti in modo appropriato secondo la gravità della reazione di ipersensibilità.

Follow-up a lungo termine

Per i pazienti è prevista l'iscrizione a un registro affinché siano seguiti al fine di comprendere meglio la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di CARVYKTI.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi sulle interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche di CARVYKTI.

La somministrazione concomitante di agenti che notoriamente inibiscono la funzione delle cellule T non è stata studiata in maniera formale. La somministrazione concomitante di agenti che notoriamente stimolano la funzione delle cellule T non è stata studiata e gli effetti non sono noti.

Per alcuni pazienti arruolati negli studi clinici di CARVYKTI è stato necessario l'uso di tocilizumab, corticosteroidi e anakinra per la gestione della CRS. CARVYKTI continua a espandersi e a persistere dopo la somministrazione di tocilizumab. I pazienti trattati con tocilizumab (n=68) presentavano valori di C_{max} e AUC_{0-28d} di CARVYKTI rispettivamente dell'81% e del 72% più alti di quelli dei pazienti (n=29) che non avevano ricevuto tocilizumab. I pazienti che avevano ricevuto corticosteroidi (n=28) presentavano valori di C_{max} e AUC_{0-28d} rispettivamente del 75% e del 112% più alti di quelli dei pazienti che non avevano ricevuto corticosteroidi (n=69). Inoltre, i pazienti che avevano ricevuto anakinra (n=20) presentavano valori di C_{max} e AUC_{0-28d} rispettivamente del 41% e del 72% più alti di quelli dei pazienti che non avevano ricevuto anakinra (n=77).

Vaccini vivi

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi durante o dopo il trattamento con CARVYKTI non è stata studiata. Come misura precauzionale, la vaccinazione con vaccini contenenti virus vivi non è raccomandata per almeno 6 settimane prima dell'inizio della chemioterapia di linfodeplezione, durante il trattamento con CARVYKTI e fino all'immunoricostituzione dopo il trattamento con CARVYKTI.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Misure contraccettive negli uomini e nelle donne

Prima di iniziare il trattamento con CARVYKTI deve essere verificato lo stato di gravidanza delle donne in età fertile.

Non vi sono dati di esposizione sufficienti per fornire una raccomandazione sulla durata della contraccezione in seguito al trattamento con CARVYKTI.

Negli studi clinici, alle pazienti in età fertile è stato consigliato di adottare un metodo contraccettivo altamente efficace, e i pazienti con compagne potenzialmente fertili o in gravidanza sono stati istruiti ad utilizzare un metodo di contraccezione a barriera, fino a un anno dopo la terapia con CARVYKTI.

Si rimanda al riassunto delle caratteristiche di prodotto per i medicinali per la chemioterapia di linfodeplezione per informazioni sulla necessità di adottare misure contraccettive nei pazienti sottoposti a chemioterapia di linfodeplezione.

Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso di CARVYKTI in donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi su animali relativamente alla tossicità di CARVYKTI per la riproduzione e lo sviluppo. Non è noto se CARVYKTI possa eventualmente essere trasferito al feto e causare tossicità fetale.

Pertanto, CARVYKTI non è raccomandato in donne in gravidanza o in donne in età fertile che non usino misure contraccettive. Le donne in stato di gravidanza devono essere informate della possibilità di rischi per il feto. Un'eventuale gravidanza dopo la terapia con CARVYKTI deve essere discussa con il medico curante.

Le donne in gravidanza che hanno ricevuto CARVYKTI possono presentare ipogammaglobulinemia. Nei neonati di madri trattate con CARVYKTI deve essere presa in considerazione la misurazione dei livelli di immunoglobuline.

Allattamento

Non è noto se CARVYKTI sia escreto nel latte materno. Le donne che allattano con latte materno devono essere informate del potenziale rischio per il lattante.

Dopo la somministrazione di CARVYKTI, la decisione di prendere in considerazione l'allattamento deve essere discussa con il medico curante.

Fertilità

Non esiste alcun dato relativo agli effetti di CARVYKTI sulla fertilità. Gli effetti di CARVYKTI sulla fertilità maschile e femminile non sono stati valutati in studi condotti su animali (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

CARVYKTI compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

A causa dei possibili eventi neurologici, i pazienti che ricevono CARVYKTI sono a rischio di alterazione o riduzione della coscienza o della coordinazione nelle 8 settimane successive all'infusione di CARVYKTI (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere informati di astenersi dalla guida e da lavori o attività rischiose, come l'uso di macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi durante questo periodo iniziale, e in caso di nuova insorgenza di eventuali sintomi neurologici.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di CARVYKTI è stata valutata in 187 pazienti adulti affetti da mieloma multiplo trattati con l'infusione di CARVYKTI in due studi clinici in aperto: lo Studio MMY2001 (N=106), che includeva pazienti della coorte principale di Fase 1b/2 (Stati Uniti; n=97) oltre a una coorte aggiuntiva (Giappone; n=9), e lo Studio MMY2003 (n=81).

Le reazioni avverse più comuni di CARVYKTI ($\geq 20\%$) sono state neutropenia (94%), CRS (89%), piressia (89%), trombocitopenia (74%), anemia (73%), leucopenia (55%), linfopenia (46%), dolore muscoloscheletrico (44%), ipotensione (42%), stanchezza (41%), aumento delle transaminasi (37%), infezione delle vie respiratorie superiori (35%), diarrea (30%), ipocalcemia (27%), nausea (27%), cefalea (26%), tosse (26%), ipofosfatemia (25%), encefalopatia (23%), edema (23%), tachicardia (22%), brividi (22%), appetito ridotto (21%) e ipokaliemia (20%).

Le reazioni avverse gravi si sono verificate nel 45% dei pazienti; reazioni avverse gravi segnalate nel $\geq 2\%$ dei pazienti sono state CRS (17%), sepsi (6%), ICANS (5%), encefalopatia (5%), neutropenia (5%), infezione polmonare (4%), neutropenia febbrile (4%), infezione batterica (3%), infezione del tratto respiratorio superiore (3%), HLH (3%), trombocitopenia (3%), paralisi dei nervi cranici (3%), insufficienza renale (3%), leucopenia (2%), disfunzione motoria (2%), neuropatia periferica (2%), neurotossicità (2%), aritmie cardiache (2%), dispnea (2%), ipossia (2%).

Le reazioni avverse non ematologiche di Grado ≥ 3 più comuni ($\geq 5\%$) sono state aumento delle transaminasi (16%), gamma-glutamilttransferasi aumentata (8%), ipotensione (7%), ipofosfatemia (7%), infezione polmonare (7%), sepsi (7%), piressia (6%), stanchezza (6%), encefalopatia (5%), disfunzione motoria (5%), ipocalcemia (5%) e ipossia (5%).

Le anomalie ematologiche di Grado ≥ 3 più comuni ($\geq 20\%$) sono state neutropenia (93%), anemia (57%), leucopenia (54%), trombocitopenia (51%) e linfopenia (44%).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 4 riassume le reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con CARVYKTI.

All'interno di ogni classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono ordinate per frequenza. In ogni gruppo di frequenza, ove pertinente, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti con mieloma multiplo trattati con CARVYKTI (N=187)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa	Incidenza (%)	
			Tutti i gradi	grado ≥ 3
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezione batterica ^{##}	11	4
		Infezione delle vie respiratorie superiori*	35	3
	Comune	Sepsi ^{1#}	9	7
		Infezione polmonare ^{##}	9	8
		Infezione virale*	5	2
		Infezione fungina*	3	1
		Infezione da citomegalovirus*	2	2
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Neutropenia*	94	93
		Trombocitopenia	74	51
		Anemia	73	57
		Leucopenia	55	54
		Linfopenia*	46	44
		Neutropenia febbrile	13	12
		Coagulopatia ²	15	2
		Ipfibrinogenemia*	12	3
Disturbi del sistema immunitario	Molto comune	Ipogammaglobulinemia*	12	1
		Sindrome da rilascio di citochine [#]	89	4
	Comune	Linfoistocitosi emofagocitica [#]	3	2
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Ipcalcemia	27	5
		Ipfosfatemia	25	7
		Appetito ridotto	21	2
		Ipokaliemia	20	3

		Ipoalbuminemia	18	1
		Iponatremia	19	4
		Ipomagnesiemia	16	0
Disturbi psichiatrici	Comune	Delirium ³	5	1
		Alterazione della personalità ⁴	4	1
		Insomnia	9	0
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Encefalopatia ⁵	24	5
		Sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie [#]	16	3
		Disfunzione motoria ⁶	17	5
		Neuropatia periferica ⁷	13	3
		Capogiro [*]	17	1
		Cefalea	26	0
	Comune	Afasia ⁸	7	1
		Sindrome di Guillain-Barré	1	1
		Paralisi dei nervi cranici ⁹	5	1
		Paresi ¹⁰	2	1
		Atassia ¹¹	6	1
		Tremore [*]	6	1
		Neurotossicità [#]	2	2
Patologie cardiache	Molto comune	Tachicardia [*]	22	1
	Comune	Aritmie cardiache ¹²	6	2
Patologie vascolari	Molto comune	Ipotensione [*]	42	7
		Ipertensione	15	4
	Comune	Emorragia ^{13#}	8	2
		Trombosi [*]	6	1
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Ipossia [*]	13	5
		Dispnea ^{14#}	19	4
		Tosse [*]	26	0
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea	30	2
		Nausea	27	1
		Vomito	18	0
		Stipsi	18	0
		Dolore addominale [*]	10	0
Patologie epatobiliari	Comune	Iperbilirubinemia	5	2
Patologie della cute e dei tessuti sottocutanei	Comune	Eruzione cutanea [*]	9	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico [*]	44	4
Patologie renali e urinarie	Comune	Insufficienza renale ¹⁵	7	4
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia	89	6
		Stanchezza [*]	41	6
		Brividi	22	0
		Edema ¹⁶	23	2
		Dolore [*]	13	1

Esami diagnostici	Molto comune	Aumento delle transaminasi*	37	16
		Gamma-glutamyltransferasi aumentata	14	8
		Ferritina sierica aumentata	12	3
		Lattato deidrogenasi ematica aumentata	11	0
		Fosfatasi alcalina ematica aumentata	11	3
	Comune	Proteina C reattiva aumentata	8	2

Le reazioni avverse sono segnalate utilizzando la versione MedDRA 24.1

Include esito/i fatale/i.

* Raggruppati in base alla terminologia.

- 1 Sepsis include batteriemia, sepsi batterica, batteriemia enterococcica, batteriemia da Pseudomonas, sepsi, shock settico, batteriemia stafilococcica e sepsi streptococcica.
- 2 Coagulopatia include: tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato, coagulopatia, coagulazione intravascolare disseminata, D-dimero della fibrina aumentato, rapporto internazionale normalizzato aumentato, livello di protrombina aumentato e tempo di protrombina prolungato.
- 3 Delirium include: agitazione, delirium, umore euforico, allucinazioni, irritabilità e irrequietezza.
- 4 Alterazione della personalità include: apatia, appiattimento affettivo, indifferenza, alterazione della personalità e espressione facciale ridotta.
- 5 Encefalopatia include: amnesia, bradifrenia, disturbo cognitivo, stato confusionale, riduzione del livello di coscienza, alterazione dell'attenzione, encefalopatia, ipersonnia, letargia, compromissione della memoria, deterioramento mentale, alterazione dello stato mentale, ritardo psicomotorio, disturbo del sonno e sonnolenza.
- 6 Disfunzione motoria include: agrafia, bradicinesia, rigidità a ruota dentata, disgrafia, ptosi palpebrale, micrografia, disfunzione motoria, rigidità muscolare, spasmi muscolari, tensione muscolare, debolezza muscolare, mioclono, parkinsonismo, postura anormale e stereotipia.
- 7 Neuropatia periferica include: ipoestesia, nevralgia, parestesia, parestesia dell'orecchio, neuropatia motoria periferica, neuropatia sensitivo-motoria periferica, neuropatia sensitiva periferica, polineuropatia e perdita sensoriale.
- 8 Afasia include: afasia, disartria, linguaggio lento e disturbi dell'eloquio.
- 9 Paralisi dei nervi cranici include: paralisi di Bell, paralisi del nervo cranico, disturbo del nervo facciale, paralisi facciale, paresi facciali e paralisi del VI nervo.
- 10 Paresi include: emiparesi, paresi e paralisi del nervo peroneale.
Neuropatia periferica include: neuropatia motoria/sensoriale periferica.
- 11 Atassia include: atassia, disturbi dell'equilibrio e alterazione dell'andatura.
- 12 Aritmia cardiaca include: fibrillazione atriale, flutter atriale, tachicardia sopraventricolare, extrasistole ventricolare e tachicardia ventricolare.
- 13 Emorragia include: emorragia congiuntivale, epistassi, ematomi, emorragia post-procedurale, emorragia polmonare, emorragia retinica ed emorragia subaracnoidea.
- 14 Dispnea include: insufficienza respiratoria acuta, dispnea, dispnea da sforzo, insufficienza respiratoria e sibilo.
- 15 Insufficienza renale include: lesione traumatica renale acuta, creatinina ematica aumentata e malattia renale cronica.
- 16 Edema include: edema facciale, ritenzione di liquidi, edema generalizzato, ipovolemia, gonfiore articolare, edema localizzato, edema, edema periferico, edema del palato, edema periorbitale, tumefazione periferica, congestione del polmone, edema polmonare ed edema dello scroto.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sindrome da rilascio di citochine

La CRS è stata segnalata nell'89% dei pazienti (n=166); l'84% (n=157) dei pazienti ha avuto eventi di CRS di Grado 1 o 2, il 4% (n=8) dei pazienti ha avuto eventi di CRS di Grado 3 o 4 e <1% (n=1) dei pazienti ha avuto un evento di CRS di Grado 5. La CRS si è risolta nel novantotto per cento dei pazienti (n=163).

La durata della CRS è stata ≤15 giorni per tutti, ad eccezione di un paziente per cui si è prolungata per 97 giorni, complicata da HLH secondaria con successivo esito fatale. I segni e sintomi più frequenti (≥10%) associati a CRS includevano piressia (86%), ipotensione (35%), aspartato aminotransferasi aumentata (AST) (18%) e alanina aminotransferasi aumentata (ALT) (13%). Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Tossicità neurologiche

Tossicità neurologiche si sono manifestate nel 23% dei pazienti (n=42), il 7% (n=14) dei pazienti ha avuto tossicità neurologica di Grado 3 o Grado 4 e <2% (n=3) dei pazienti ha avuto tossicità neurologica di Grado 5 (uno dovuta a ICANS, uno a tossicità neurologica con segni di parkinsonismo in corso e uno dovuto a encefalopatia). Inoltre, 6 pazienti hanno avuto esiti fatali con tossicità neurologica in corso al momento del decesso; 5 decessi sono stati causati da infezione, inclusi 2 decessi in pazienti con segni e sintomi di parkinsonismo in corso, come esposto di seguito, e 1 decesso è stato dovuto a insufficienza respiratoria. Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Sindrome da neurotossicità associata alle cellule immunitarie effettrici (ICANS)

Negli studi aggregati (n=187), l'ICANS si è verificata nel 16% dei pazienti (n=29), di cui il 3% (n=5) ha manifestato ICANS di Grado 3 o 4 e <1% (n=1) ICANS di Grado 5. I sintomi includevano afasia, linguaggio lento, disgrafia, encefalopatia, ridotto livello di coscienza e stato confusionale. Il tempo mediano dall'infusione di CARVYKTI ai primi segni di insorgenza dell'ICANS è stato di 8 giorni (intervallo: da 2 a 13 giorni, a eccezione di un paziente con insorgenza a 26 giorni) e la durata mediana è stata di 4 giorni (intervallo: da 1 a 29 giorni, ad eccezione di 1 paziente che ha avuto un successivo esito fatale a 40 giorni).

Tossicità con disturbi neurocognitivi e del movimento con segni e sintomi di parkinsonismo

Dei 42 pazienti negli studi aggregati (n=187) che hanno manifestato qualsiasi tipo di neurotossicità, sette pazienti di sesso maschile hanno manifestato tossicità con segni e sintomi di parkinsonismo, distinti dall'ICANS. I massimi gradi di tossicità riportati del parkinsonismo sono stati: Grado 2 (n=1), Grado 3 (n=6). Il tempo mediano all'insorgenza del parkinsonismo è stato di 380 giorni (intervallo: da 14 a 914 giorni) dopo l'infusione di CARVYKTI. Un paziente (Grado 3) è deceduto per tossicità neurologica con parkinsonismo in corso 247 giorni dopo la somministrazione di CARVYKTI, e 2 pazienti (Grado 2 e Grado 3) con parkinsonismo in corso sono deceduti per cause infettive 162 e 119 giorni dopo la somministrazione di CARVYKTI. In un paziente si è risolta (Grado 3). Nei restanti 3 pazienti (Grado 3) i sintomi di parkinsonismo sono proseguiti fino a un massimo di 996 giorni dopo la somministrazione di CARVYKTI. Tutti i 7 pazienti avevano un'anamnesi di precedente CRS (n=5 Grado 2; n=1 Grado 3; n=1 Grado 4), mentre 4 dei 7 pazienti avevano sviluppato una precedente ICANS (n=4 Grado 1).

Sindrome di Guillain-Barré

Negli studi aggregati (n=187), è stato riportato un paziente con GBS dopo trattamento con CARVYKTI. Sebbene i sintomi della GBS fossero migliorati dopo il trattamento con steroidi e IVIG, il paziente è deceduto 139 giorni dopo la somministrazione di CARVYKTI a causa di sviluppo di encefalopatia dopo un evento di gastroenterite, con sintomi di GBS ancora in corso.

Neuropatia periferica

Negli studi aggregati (n=187), 13 pazienti hanno sviluppato neuropatia periferica, in forma di neuropatie sensoriale, motoria o sensitivo-motoria. Il tempo mediano dell'insorgenza dei sintomi è stato di 66 giorni (intervallo: da 4 a 914 giorni), la durata mediana delle neuropatie periferiche è stata di 138 giorni (intervallo: da 2 a 692 giorni), inclusi i pazienti con neuropatia in corso. Di questi 13 pazienti, 4 hanno manifestato neuropatia periferica di Grado 3 o Grado 4 (che si è risolta in 2 pazienti senza trattamento o a seguito di interventi che hanno incluso duloxetina, metamizolo, prednisone e pregabalin, mentre era in corso in altri 2 pazienti, incluso un paziente migliorato dopo il trattamento con desametasone); dei rimanenti 9 con neuropatia periferica di Grado ≤ 2, la patologia si è risolta senza trattamento in 2 pazienti, e a seguito di trattamento con dulotexina in 1 paziente; ed era in corso in altri 6 pazienti).

Paralisi dei nervi cranici

Negli studi aggregati (n=187), 10 pazienti hanno manifestato paralisi dei nervi cranici. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 24 giorni (intervallo: da 20 a 101 giorni) dopo l'infusione di CARVYKTI e il tempo mediano alla risoluzione è stato di 51 giorni (intervallo: da 1 a 128 giorni) dopo l'insorgenza dei sintomi.

Citopenia prolungata e ricorrente

Le citopenie di Grado 3 o 4 a partire dal giorno 1 dopo la somministrazione di CARVYKTI, non risolte al Grado 2 o inferiore entro il Giorno 30 dopo l'infusione di CARVYKTI, riguardavano trombocitopenia (36%), neutropenia (31%) e linfopenia (21%). Dopo il Giorno 60 successivo all'infusione di CARVYKTI, il 28%, il 17% e il 3% dei pazienti ha manifestato rispettivamente un episodio ricorrente di linfopenia, neutropenia, trombocitopenia di Grado 3 o 4, dopo un'iniziale risoluzione della citopenia di Grado 3 o 4.

Nella Tabella 5 sono elencate le incidenze delle citopenie di Grado 3 o 4 insorte dopo la somministrazione e non risolte al Grado 2 o inferiore rispettivamente entro il Giorno 30 e il Giorno 60.

Tabella 5. Incidenze di citopenie prolungate e ricorrenti dopo il trattamento con CARVYKTI (N=187)

	Grado 3/4 (%) dopo il Giorno 1 dalla somministrazione	Da Grado iniziale 3/4 (%) senza recupero^a a ≤Grado 2 entro il Giorno 30	Da Grado iniziale 3/4 (%) senza recupero^a a ≤Grado 2 entro il Giorno 60	Insorgenza di Grado 3/4 (%) oltre i 1 Giorno 60 (dopo un recupero iniziale^a dal Grado 3/4)
Trombocitopenia	99 (53%)	68 (36%)	44 (24%)	6 (3%)
Neutropenia	180 (96%)	58 (31%)	22 (12%)	31 (17%)
Linfopenia	183 (98%)	39 (21%)	22 (12%)	52 (28%)

^a Vengono utilizzati i risultati degli esami di laboratorio con il maggior grado di tossicità per giorno solare. Definizione di recupero: deve avere 2 risultati consecutivi di Grado ≤2 in giorni diversi, se il periodo di guarigione è ≤10 giorni.

Note: sono inclusi nell'analisi i risultati degli esami di laboratorio valutati dopo il Giorno 1 fino al Giorno 100.

Trombocitopenia: Grado 3/4 – conta piastrinica <50 000 cellule/μL.

Neutropenia: Grado 3/4 – conta dei neutrofili <1 000 cellule/μL.

Linfopenia: Grado 3/4 - conta dei linfociti <0,5×10⁹ cellule/L.

Le percentuali si basano sul numero di pazienti trattati.

Infezioni gravi

Le infezioni hanno interessato il 48% dei pazienti (n=89); il 16% dei pazienti (n=29) ha manifestato infezioni di Grado 3 o Grado 4, mentre le infezioni fatali sono insorte nel 3% dei pazienti (n=5): ascesso polmonare, sepsi, shock settico, infezione polmonare da COVID-19 e colite da *Clostridium difficile*. Le infezioni segnalate con maggiore frequenza (≥2%) di Grado 3 o superiore sono state infezione polmonare e sepsi. La neutropenia febbrile è stata osservata nel 10% dei pazienti, il 4% dei quali presentava neutropenia febbrile severa.

Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Ipogammaglobulinemia

Negli studi aggregati (n=187), l'ipogammaglobulinemia si è verificata nell'11% dei pazienti, l'1% dei quali ha manifestato ipogammaglobulinemia di Grado 3. I livelli di laboratorio delle IgG sono scesi sotto i 500 mg/dL dopo l'infusione nell'88% (165/187) dei pazienti trattati con CARVYKTI.

Ipogammaglobulinemia come reazione avversa o come livello di laboratorio delle IgG inferiore a 500 mg/dl si è verificata nel 90% (168/187) dei pazienti dopo l'infusione. Il 36% dei pazienti ha ricevuto IVIG dopo CARVYKTI per una reazione avversa o come profilassi. Vedere il paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Immunogenicità

L'immunogenicità di CARVYKTI è stata valutata utilizzando un test validato per il rilevamento di anticorpi leganti contro CARVYKTI pre-somministrazione, e in diversi momenti dopo l'infusione. Negli studi aggregati (N=187), 46 di 187 (25%) pazienti con campioni idonei sono risultati positivi per gli anticorpi anti-CAR emergenti dal trattamento. Non si sono rilevate evidenze chiare che gli anticorpi anti-CAR osservati abbiano avuto un impatto sulla sicurezza di CARVYKTI.

Inoltre, l'analisi dello studio MMY2001 (n=97) non ha riscontrato evidenze chiare che suggeriscano che gli anticorpi anti-CAR osservati influiscano sulla cinetica dell'espansione e persistenza iniziale e dell'efficacia o sicurezza di CARVYKTI.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono dati riguardanti segni o sequele del sovradosaggio con CARVYKTI.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XL05

Meccanismo d'azione

CARVYKTI è un'immunoterapia con cellule T autologhe geneticamente modificate diretta contro BCMA, che comporta la riprogrammazione delle cellule T del paziente con un transgene che codifica per il recettore dell'antigene chimerico (CAR) il quale identifica ed elimina le cellule che esprimono BCMA. Il BCMA è espresso principalmente sulla superficie delle cellule maligne della linea B del mieloma multiplo, nonché delle cellule B nello stadio avanzato di maturazione e delle plasmacellule. Il recettore CAR di CARVYKTI presenta due domini singoli di riconoscimento anti-BCMA concepiti per conferire alta avidità contro il BCMA umano, un dominio co-stimolatorio 4-1BB e un dominio di segnalazione citoplasmatica CD3-zeta (CD3 ζ). Quando si lega alle cellule che esprimono BCMA, il recettore CAR stimola l'attivazione ed espansione delle cellule T, e l'eliminazione delle cellule bersaglio.

Effetti farmacodinamici

Gli esperimenti di co-cultura *in vitro* hanno dimostrato che la citotossicità mediata da ciltacabtagene autoleucel e il rilascio di citochine (interferone-gamma, [IFN- γ], fattore di necrosi tumorale alfa [TNF- α], interleuchina [IL]-2) erano BCMA-dipendenti.

Efficacia e sicurezza clinica

Lo studio MMY2001 era uno studio multicentrico in aperto, a braccio singolo, di Fase 1b/2 che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di CARVYKTI per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che avevano ricevuto almeno 3 precedenti linee di terapie anti-mieloma, compreso un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulante e un anticorpo anti-CD38 con progressione di malattia in corso di trattamento o entro 12 mesi dal termine dell'ultimo regime terapeutico. Sono stati esclusi dalla sperimentazione i pazienti con malattia nota in fase attiva o anamnesi di malattia significativa del sistema nervoso centrale (SNC), tra cui mieloma multiplo del SNC; pazienti trattati in precedenza con altri agenti anti-BCMA, con trapianto di cellule staminali allogeniche entro 6 mesi prima dell'afèresi, o con trattamento in corso con immunosoppressori, clearance della creatinina <40 mL/min, concentrazione assoluta di linfociti <300/ μ L, transaminasi epatiche >3 volte il limite superiore della norma, frazione di eiezione cardiaca <45% o con grave infezione in fase attiva.

In totale, 113 pazienti sono stati sottoposti a leucaferesi; CARVYKTI è stato prodotto per tutti i pazienti. Il tempo mediano dal giorno dopo il ricevimento del materiale di leucaferesi presso lo stabilimento di produzione al rilascio del medicinale per infusione è stato di 29 giorni (intervallo: da 23 a 64 giorni) e il tempo mediano dalla leucaferesi iniziale all'infusione di CARVYKTI è stato di 47 giorni (intervallo: da 41 a 167 giorni).

Dopo la leucaferesi e prima della somministrazione di CARVYKTI, 73 dei 97 pazienti (75%) hanno ricevuto la terapia ponte. Gli agenti più comunemente utilizzati come terapia ponte ($\geq 20\%$ dei pazienti) sono stati desametasone: 62 pazienti (63,9%); bortezomib: 26 pazienti (26,8%); ciclofosfamide: 22 pazienti (22,7%); pomalidomide: 21 pazienti (21,6%).

CARVYKTI è stato somministrato come singola infusione EV da 5 a 7 giorni dopo l'inizio della chemioterapia di linfodeplezione (ciclofosfamide 300 mg/m² per via endovenosa al giorno per 3 giorni e fludarabina 30 mg/m² per via endovenosa al giorno per 3 giorni). Novantasette pazienti hanno ricevuto CARVYKTI a una dose mediana di $0,71 \times 10^6$ di cellule T vitali CAR-positive/kg (intervallo: da $0,51$ a $0,95 \times 10^6$ cellule/kg). Tutti i pazienti sono stati ricoverati in ospedale per l'infusione di CARVYKTI e vi sono rimasti per almeno 10 giorni dopo l'infusione. Sedici pazienti non sono stati trattati con CARVYKTI (n=12 dopo la leucaferesi e n=4 dopo la terapia di linfodeplezione), a causa di ritiro del consenso da parte del paziente (n=5), progressione della malattia (n=2) o decesso (n=9).

Tabella 6. Sintesi delle caratteristiche demografiche e basali dei pazienti

Set di analisi	Totale trattati (N=97)	Totale sottoposti a leucaferesi (N=113)
Età (anni)		
Categoria, n (%)		
<65	62 (64)	70 (62)
65 – 75	27 (28)	34 (30)
>75	8 (8)	9 (8)
Mediana (intervallo)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)
Sesso		
Maschio n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Femmina n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Etnia		
Indiani d'America o nativi dell'Alaska	1 (1)	1 (1)
Asiatici	1 (1)	1 (1)
Neri o afro-americani	17 (17,5)	17 (15)
Nativi delle Hawaii o di altre isole del Pacifico	1 (1)	1 (1)
Bianchi	69 (71)	83 (73,5)
Multipla	0	0
Non riferita	8 (8)	10 (9)
Punteggio ECOG prima dell'infusione n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
Stadiazione ISS basale allo studio n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
Clearance della creatinina/eGFR (MDRD) (mL/min/1,73 m²)		
Mediana (intervallo)	88,44 (41,8; 242,9)	73,61 (36,2; 177,8)
Tempo dalla diagnosi iniziale di mieloma multiplo all'arruolamento (anni)		
Mediana (intervallo)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
Presenza di plasmocitomi extramidollari n (%)		
Sì	13 (13)	NA ^a
No	84 (87)	NA ^a
Rischio citogenetico al basale dello studio n (%)		
Rischio standard	68 (70)	70 (62)

Alto rischio	23 (24)	28 (25)
Del17p	19 (20)	22 (19,5)
T (4;14)	3 (3)	5 (4)
T (14;16)	2 (2)	3 (3)
Non noto	6 (6)	15 (13)
Espressione di BCMA tumorale (%)		
Mediana (intervallo)	80 (20; 98)	80 (20; 98)
Numero di linee terapeutiche precedenti per mieloma multiplo		
Mediana (intervallo)	6 (3; 18)	5 (3; 18)
Precedente trattamento con PI+IMiD+anticorpi anti-CD38 n (%)	97 (100)	113 (100)
Precedente SCT autologo n (%)	87 (90)	99 (88)
Precedente SCT allogenico n (%)	8 (8)	8 (7)
Refrattarietà in qualsiasi momento a una precedente terapia n (%)	97 (100)	113 (100)
Refrattarietà ad anticorpi PI+IMiD+anti-CD38 n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Refrattarietà all'ultima linea di terapia precedente n (%)	96 (99)	112 (99)

ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; ISS= Sistema di stadiazione internazionale; PI= inibitori del proteasoma; IMiD= farmaci immunomodulatori; SCT= trapianto di cellule staminali; NA= non applicabile.

^a I plasmacitomi non sono stati valutati fino a prima della linfodeplezione.

I risultati di efficacia si sono basati sul tasso di risposta complessiva, come stabilito dal Comitato di revisione indipendente utilizzando i criteri IMWG (vedere Tabella 7).

Tabella 7. Risultati di efficacia nello studio MMY2001

Set di analisi	Totale trattati (N=97)	Totale sottoposti a leucaferesi (N=113)
Tasso di risposta globale (sCR^a + VGPR + PR) n (%)	95 (97,9)	95 (84,1)
IC al 95% (%)	(92,7; 99,7)	(76,0; 90,3)
Risposta completa stringente (sCR) ^a n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
Risposta parziale molto buona (VGPR) n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
Risposta parziale (PR) n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
Durata della risposta (DOR) (mesi)		
Mediana (IC al 95%)	NS (28,3; NS)	-
DOR se la miglior risposta è sCR ^a (mesi)		
Mediana (IC al 95%)	NS (28,3; NS)	-
Tempo alla Risposta (mesi)		
Mediana (intervallo)	0,95 (0,9; 10,7)	-
Tasso di negatività per MRD^c n (%)	56 (57,7)	56 (49,6)
IC al 95% (%)	(47,3; 67,7)	(40,0; 59,1)
Pazienti MRD negativi con sCR n (%) ^c	42 (43,3)	42 (37,2)
IC al 95% (%)	(33,3; 53,7)	(28,3; 46,8)

IC= intervallo di confidenza; MRD= malattia minima residua; NS= non stimabile

Note: sulla base di una durata mediana di follow-up di 28 mesi

^a Tutte le risposte complete sono state CR stringenti.

^b Il tasso stimato di DOR era del 60,3% (IC al 95%: 49,6%; 69,5%) a 24 mesi e del 51,2% (IC al 95%: 39,0%; 62,1%) a 30 mesi.

^c Sono considerate solo valutazioni MRD (10^{-5} soglia di test) entro 3 mesi dal raggiungimento di una CR/sCR fino a decesso/progressione/terapia successiva (esclusiva). Tutte le risposte complete sono state CR stringenti. Il tasso di MRD negativa [(%) IC al 95%] nei pazienti valutabili (n=61) era del 91,8% (81,9%; 97,3%).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con CARVYKTI in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il mieloma multiplo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di CARVYKTI è stata valutata in 97 pazienti con mieloma multiplo che hanno ricevuto una singola infusione di CARVYKTI alla dose mediana di $0,71 \times 10^6$ cellule T vitali CAR-positivo/kg (intervallo: $0,51 \times 10^6$ - $0,95 \times 10^6$ cellule/kg).

In seguito a una singola infusione, CARVYKTI ha evidenziato una fase iniziale di espansione, seguita da un rapido declino e poi da un declino più lento. Tuttavia, è stata osservata un'elevata variabilità interpersonale.

Tabella 8. Parametri farmacocinetici di CARVYKTI in pazienti con mieloma multiplo

Parametro	Statistica riassuntiva	N=97
C_{max} (copie/ μ g di DNA genomico)	Media (DS), n	48692 (27174), 97
t_{max} (giorno)	Mediana (intervallo), n	12,71 (8,73 – 329,77), 97
AUC _{0-28d} (copie*giorno/ μ g di DNA genomico)	Media (DS), n	504496 (385380), 97
AUC _{0-ultimo} (copie*giorno/ μ g di DNA genomico)	Media (DS), n	1098030 (1387010), 97
AUC _{0-6m} (copie*giorno/ μ g di DNA genomico)	Media (DS), n	1033373 (1355394), 96
$t_{1/2}$ (giorno)	Media (DS), n	23,5 (24,2), 42
t_{ultima} (giorno)	Mediana (intervallo), n	125,90 (20,04 – 702,12), 97

Dopo l'espansione cellulare, la fase di persistenza di CARVYKTI è stata osservata per tutti i pazienti. Al momento dell'analisi (n=65), il tempo mediano impiegato perché i livelli del transgene CAR nel sangue periferico tornassero al livello basale pre-dose è stato di circa 100 giorni (intervallo: 28-365 giorni) post-infusione.

L'esposizione di CARVYKTI rilevabile nel midollo osseo indica una distribuzione di CARVYKTI dalla circolazione sistemica al midollo osseo. Analogamente ai livelli del transgene nel sangue, i livelli del transgene nel midollo osseo sono diminuiti nel tempo e hanno evidenziato un'elevata variabilità interpersonale.

Popolazioni speciali

La farmacocinetica di CARVYKTI (C_{max} e AUC_{0-28d}) non è stata influenzata dall'età (intervallo: 43-78 anni, compresi i pazienti <65 anni d'età (n=62; 63,9%), 65-75 anni (n=27; 27,8%) and >75 anni di età (n=8; 8,2%).

Analogamente, la farmacocinetica di CARVYKTI (C_{max} e AUC_{0-28d}) non è stata influenzata da sesso, peso corporeo ed etnia.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi sulla compromissione renale con CARVYKTI. I valori di C_{max} e AUC_{0-28d} di CARVYKTI sono risultati simili nei pazienti con disfunzione renale lieve (60 mL/min \leq clearance della creatinina [CRCL] <90 mL/min) e nei pazienti con funzionalità renale normale (CRCL \geq 90 mL/min).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi sulla compromissione epatica con CARVYKTI. I valori di C_{max} e AUC_{0-28d} di CARVYKTI sono risultati simili nei pazienti con disfunzione epatica lieve [(bilirubina totale \leq limite superiore della norma (ULN) e aspartato aminotransferasi $>$ ULN) o (ULN $<$ bilirubina totale \leq 1,5 volte ULN)] e pazienti con funzionalità epatica normale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

CARVYKTI contiene cellule T umane ingegnerizzate, pertanto, non esistono test *in vitro*, modelli *ex vivo* o modelli *in vivo* rappresentativi che possano riprodurre in modo accurato le caratteristiche tossicologiche del medicinale nell'uomo. Di conseguenza, per lo sviluppo del medicinale non sono stati condotti studi tossicologici tradizionali.

Cancerogenicità e mutagenicità

Non sono stati eseguiti studi di genotossicità o cancerogenicità.

Il rischio di mutagenesi inserzionale che si verifica durante la produzione di CARVYKTI a seguito della trasduzione di cellule T autologhe umane con un vettore lentivirale (LV) integrante è stato valutato misurando il pattern di integrazione del vettore in CARVYKTI pre-infusione. Questa analisi genomica del sito d'inserzione è stata eseguita sui prodotti CARVYKTI di 7 campioni di 6 pazienti con mieloma multiplo e 3 donatori sani. Non sono state riscontrate evidenze di integrazione preferenziale vicino ai geni di interesse.

Tossicologia della riproduzione

Non sono stati condotti studi su animali relativamente alla tossicità di CARVYKTI per la riproduzione e lo sviluppo.

Non sono stati condotti studi specifici per valutare l'effetto di CARVYKTI sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cryostor CS5 (contiene dimetilsolfossido)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

9 mesi.

Una volta scongelato: validità fino a un massimo di 2,5 ore a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C). L'infusione di CARVYKTI deve essere somministrata immediatamente dopo lo scongelamento e completata entro 2,5 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

CARVYKTI deve essere conservato e trasportato in azoto liquido allo stato di vapore (≤ -120 °C) e deve rimanere congelato fino a quando il paziente non è pronto per il trattamento, in modo da garantire che siano disponibili cellule vitali per la somministrazione al paziente.

Il medicinale scongelato non deve essere agitato, ricongelato o riposto in frigorifero.

Tenere la sacca per l'infusione nel relativo contenitore criogenico in alluminio.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Sacca per infusione in etilene vinil acetato (EVA) con tubo aggiuntivo sigillato e due attacchi disponibili contenenti 30 mL (sacca da 50 mL) o 70 mL (sacca da 250 mL) di dispersione cellulare. Ogni sacca per infusione è confezionata in un contenitore di crioconservazione di alluminio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

CARVYKTI non deve essere irradiato poiché le radiazioni possono causare l'inattivazione del medicinale.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

CARVYKTI deve essere trasportato all'interno del centro in contenitori chiusi a prova di rottura e a tenuta stagna.

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Gli operatori sanitari che manipolano CARVYKTI devono adottare opportune precauzioni (indossando guanti, abbigliamento protettivo e occhiali di protezione) al fine di evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive. CARVYKTI deve rimanere sempre a ≤ -120 °C, fino a quando il contenuto della sacca non viene scongelato per l'infusione.

Preparazione prima della somministrazione

Le tempistiche di scongelamento e di infusione di CARVYKTI devono essere coordinate; l'orario dell'infusione deve essere confermato in anticipo e l'ora di inizio dello scongelamento deve essere regolata in maniera tale che, quando il paziente è pronto, CARVYKTI sia disponibile per l'infusione. Una volta scongelato, il medicinale deve essere somministrato immediatamente e l'infusione deve essere completata entro 2,5 ore.

- Prima di preparare CARVYKTI, si deve verificare che l'identità del paziente corrisponda ai dati identificativi riportati sul contenitore criogenico di CARVYKTI e sul foglio informativo del lotto. La sacca per infusione di CARVYKTI non deve essere rimossa dal contenitore criogenico se le informazioni sull'etichetta specifica per il paziente non corrispondono a quelle del paziente da trattare.
- Una volta confermata l'identificazione del paziente, la sacca per infusione di CARVYKTI deve essere rimossa dal contenitore criogenico.
- Prima dello scongelamento, la sacca per infusione deve essere ispezionata per rilevare eventuali compromissioni dell'integrità del contenitore, come rotture o crepe. Non somministrare se la sacca è compromessa e contattare **Janssen-Cilag International NV**.

Scongelamento

- Prima dello scongelamento, la sacca per infusione deve essere inserita all'interno di una sacca di plastica richiudibile.
- CARVYKTI deve essere scongelato a 37 °C \pm 2 °C a bagnomaria o mediante un dispositivo di scongelamento a secco fino a quando non vi sia più ghiaccio visibile nella sacca per infusione. Il tempo complessivo dall'inizio dello scongelamento alla fine dello stesso non deve superare i 15 minuti.
- La sacca per infusione deve essere rimossa dalla sacca di plastica richiudibile e asciugata. Il contenuto della sacca per infusione deve essere miscelato delicatamente per disperdere eventuali grumi di materiale cellulare. Se dovessero rimanere grumi cellulari visibili, si deve continuare a miscelare delicatamente il contenuto della sacca. Far disperdere i piccoli grumi di materiale cellulare miscelando delicatamente a mano. CARVYKTI non deve essere prefiltrato in un altro contenitore, lavato, capovolto e/o risospeso in un nuovo mezzo prima dell'infusione.
- Una volta scongelato, il medicinale non deve essere ricongelato o messo in frigorifero.

Somministrazione

- CARVYKTI è solo per uso autologo singolo.
- Assicurarsi che prima dell'infusione e durante il periodo di recupero siano disponibili tocilizumab e dispositivi di emergenza.
- Verificare che l'identità del paziente corrisponda ai dati identificativi riportati sulla sacca per infusione di CARVYKTI e sul foglio informativo del lotto. Non infondere CARVYKTI se le informazioni sull'etichetta specifica per il paziente non corrispondono a quelle del paziente da trattare.
- Una volta scongelato, l'intero contenuto della sacca di CARVYKTI deve essere somministrato mediante infusione endovenosa entro 2,5 ore a temperatura ambiente (20 °C – 25 °C), utilizzando un set di infusione dotato di filtro in linea. Solitamente l'infusione dura meno di 60 minuti.
- NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.
- Miscelare delicatamente il contenuto della sacca durante l'infusione di CARVYKTI per disperdere i grumi cellulari.
- Dopo l'infusione dell'intero contenuto della sacca, eseguire il lavaggio della linea di somministrazione, compreso il filtro in linea, con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per assicurarsi che tutto il medicinale sia stato somministrato.

Precauzioni da adottare per lo smaltimento del medicinale

Il medicinale inutilizzato e tutti i materiali che sono stati a contatto con CARVYKTI (rifiuti solidi e liquidi) devono essere manipolati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infettivi in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione di materiali di origine umana.

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

In caso di esposizione accidentale attenersi alle linee guida locali sulla gestione dei materiali di origine umana. Le superfici di lavoro e i materiali che sono stati potenzialmente a contatto con CARVYKTI devono essere decontaminati con appositi disinfettanti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1648/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 maggio 2022

Data del rinnovo più recente: 24 marzo 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Programma di distribuzione controllata e disponibilità di tocilizumab

Per ridurre al minimo i rischi di CRS (compresa HLH) e neurotossicità (compresa ICANS e altre neurotossicità) associati al trattamento con CARVYKTI, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurare che i centri che dispensano CARVYKTI siano qualificati in conformità al programma di distribuzione controllata concordato:

- garantendo un immediato accesso in loco a una dose di tocilizumab per paziente prima dell'infusione di CARVYKTI. Il centro di trattamento deve avere accesso a una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore da ciascuna dose precedente. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non sia disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea per i medicinali, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurarsi che siano disponibili all'interno del centro misure alternative adeguate al trattamento della CRS in sostituzione di tocilizumab.

CARVYKTI sarà fornito esclusivamente ai centri che sono qualificati e solo se l'operatore sanitario (HCP) coinvolto nel trattamento di un paziente ha completato il programma educativo per gli operatori sanitari.

Programma educativo: prima del lancio di CARVYKTI in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del materiale educativo con l'autorità nazionale competente.

Programma educativo per gli operatori sanitari

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, in ogni Stato membro in cui viene commercializzato CARVYKTI, a tutti gli operatori sanitari che dovranno prescrivere, dispensare e somministrare CARVYKTI sia fornita una guida:

- per aumentare la consapevolezza della CRS (compresa l'HLH) e della neurotossicità (compresa ICANS e altra neurotossicità) nonché l'ideale monitoraggio, prevenzione e gestione, compresa l'importanza della disponibilità di tocilizumab presso il centro, prima di trattare un paziente;
- per facilitare la comunicazione di informazioni pertinenti al paziente;
- sulla segnalazione di reazioni avverse gravi associate a CARVYKTI;
- per assicurarsi che, prima di trattare il paziente, tocilizumab sia disponibile in loco per ogni paziente; nel caso eccezionale in cui tocilizumab non sia disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea per i medicinali, assicurarsi che siano disponibili all'interno del centro misure alternative adeguate al trattamento della CRS in loco.

Formazione sulla manipolazione del medicinale

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che a tutti gli operatori sanitari e al personale coinvolto nel trasporto, nella conservazione, nello scongelamento, nella preparazione o nella manipolazione di CARVYKTI sia fornita formazione:

- per aumentare la consapevolezza dell'importante rischio potenziale di diminuzione della vitalità cellulare a causa di una manipolazione o preparazione inadeguate del medicinale;
- per fornire una guida sulle precauzioni da adottare prima della manipolazione o della somministrazione di CARVYKTI (ad es., come controllare il medicinale prima della somministrazione, come scongelarlo e come somministrarlo).

Programma educativo per il paziente

Per informare e spiegare ai pazienti:

- i rischi della CRS (compresa l'HLH) e della neurotossicità (compresa ICANS e altra neurotossicità) associati a CARVYKTI e aumentare la consapevolezza dei sintomi che richiedono cure mediche immediate;
- la necessità di portare sempre con sé la scheda di allerta per il paziente e di presentarla a qualsiasi operatore sanitario che presta le cure (anche di emergenza) in modo tale che questi possa contattare l'operatore sanitario addetto al trattamento CAR-T.
- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di CARVYKTI in pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, che hanno ricevuto almeno tre terapie precedenti, tra cui un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo anti-CD38, e nei quali si è verificata una progressione della malattia durante l'ultima terapia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio di follow-up a lungo termine per i partecipanti trattati in precedenza con ciltacabtagene autoleucel.	Giugno 2043
Al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza a lungo termine di CARVYKTI in pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, che hanno ricevuto almeno tre terapie precedenti, tra cui un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo anti-CD38, e nei quali si è verificata una progressione della malattia durante l'ultima terapia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio osservazionale di sicurezza post-autorizzativo basato su un registro.	Dicembre 2042
Al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza a lungo termine di CARVYKTI in pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, che hanno ricevuto almeno tre terapie precedenti, tra cui un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo anti-CD38, e nei quali si è verificata una progressione della malattia durante l'ultima terapia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio osservazionale di sicurezza post-autorizzativo sulla base dei dati derivati principalmente dai pazienti provenienti dall'Europa.	Dicembre 2042

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-bis del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
--------------------	-------------------

<p>Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di CARVYKTI in pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, che hanno ricevuto almeno tre terapie precedenti, tra cui un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo anti-CD38, e nei quali si è verificata una progressione della malattia durante l'ultima terapia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio di fase 3 CARTITUDE-4 (MMY3002).</p>	<p>Dicembre 2026</p>
---	----------------------

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONTENITORE ESTERNO (CONTENITORE CRIOGENICO)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ cellule dispersione per infusione
ciltacabtagene autoleucel (cellule T vitali CAR+)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Questo medicinale contiene cellule di origine umana.

Cellule T umane autologhe geneticamente modificate *ex vivo* mediante un vettore lentivirale codificante per un recettore antigenico chimerico (CAR) anti-BCMA.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Cryostor CS5 (contiene dimetilsolfossido).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione

30 mL o 70 mL di dispersione cellulare per sacca.
Vedere il foglio informativo del lotto.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non irradiare.

NON utilizzare un filtro per deplezione leucocitaria.

Non agitare.

Non refrigerare.

Identificare correttamente il paziente destinatario della somministrazione e il medicinale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo per uso autologo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare congelato a ≤ -120 °C in vapori di azoto liquido.
Non scongelare il medicinale fino al momento dell'uso.
Non ricongelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Il medicinale inutilizzato deve essere smaltito in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione dei residui di materiali di origine umana.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1648/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto:
Nome del paziente:
Data di nascita del paziente:
SEC:
ID Sacca:
ID ordine:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SACCA PER INFUSIONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

CARVYKTI $3,2 \times 10^6$ - 1×10^8 cellule dispersione per infusione
ciltacabtagene autoleucel (cellule T vitali che esprimono il recettore antigenico chimerico, CAR)
Solo per uso endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto:
Nome del paziente:
Data di nascita del paziente:
SEC:
ID Sacca:
ID ordine:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

30 mL o 70 mL di dispersione cellulare per sacca.
Vedere il foglio informativo del lotto.

6. ALTRO

Solo per uso autologo.
Verificare l'ID del paziente

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL FOGLIO INFORMATIVO DEL LOTTO INCLUSO IN CIASCUNA SPEDIZIONE PER PAZIENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ cellule dispersione per infusione.
ciltacbtogene autoleucel (cellule T vitali che esprimono il recettore antigenico chimerico, CAR)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Cellule T umane autologhe geneticamente modificate *ex vivo* mediante un vettore lentivirale codificante per un recettore antigenico chimerico (CAR) anti-BCMA.
Questo medicinale contiene cellule di origine umana.

3. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Numero di lotto	ID Sacca	Peso del paziente (kg)	Volume totale (mL)	Dosaggio del medicinale per sacca

Un contenitore criogenico in alluminio contenente una sacca per infusione sterile confezionata singolarmente.

4. DOSE DEL MEDICINALE

La dose target è di $0,75 \times 10^6$ cellule T vitali CAR-positivo per kg di peso corporeo (con una dose massima di 1×10^8 cellule T vitali CAR-positivo).

Pazienti fino a 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^6$ cellule T vitali CAR-positivo per kg di peso corporeo.
Pazienti al di sopra di 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^8$ cellule T vitali CAR-positivo (non dipendente dal peso).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso.

6. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

CONSERVARE QUESTO DOCUMENTO E TENERLO A DISPOSIZIONE DURANTE LA PREPARAZIONE DELLA SOMMINISTRAZIONE DI CARVYKTI

Solo per uso autologo.

Non irradiare.

NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.

Non agitare.

Non refrigerare.

Identificare correttamente il paziente destinatario della somministrazione e il medicinale.

7. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare il medicinale congelato (≤ -120 °C). Tenere la sacca per infusione nel contenitore criogenico in alluminio fino a quando non si è pronti per lo scongelamento e la somministrazione. Inserire la sacca per infusione in una sacca di plastica richiudibile prima dello scongelamento. Non aprire la sacca esterna fino a dopo lo scongelamento. Una volta scongelato non ricongelare.

8. DATA DI SCADENZA E ALTRE INFORMAZIONI SPECIFICHE DEL LOTTO

Prodotto da:	
Prodotto in data:	
Data di scadenza:	GG/MM/AAAA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Il medicinale inutilizzato deve essere smaltito in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione dei residui di materiali di origine umana.

10. CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

INFORMAZIONI DEL PAZIENTE

Nome del paziente:

Data di nascita del paziente:

SEC:

ID ordine:

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1648/001

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ cellule dispersione per infusione

ciltacabtagene autoleucl (cellule T vitali che esprimono il recettore antigenico chimerico, CAR)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Il medico o l'infermiere le consegnerà una scheda di allerta per il paziente che contiene importanti informazioni sulla sicurezza del trattamento con CARVYKTI. La legga attentamente e segua le istruzioni in essa riportate.
- Porti sempre con sé la scheda di allerta per il paziente e la mostri sempre al medico o all'infermiere che la visita o se si reca in ospedale.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è CARVYKTI e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato CARVYKTI
3. Come viene somministrato CARVYKTI
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare CARVYKTI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è CARVYKTI e a cosa serve

- CARVYKTI è un tipo di medicinale chiamato "terapia cellulare geneticamente modificata" che viene prodotto appositamente per lei a partire dai suoi globuli bianchi, chiamati cellule T.
- CARVYKTI è impiegato nel trattamento di pazienti adulti affetti da un tumore del midollo osseo chiamato mieloma multiplo. Viene somministrato quando almeno altri tre tipi di trattamento non hanno funzionato.

Come agisce CARVYKTI

- I globuli bianchi prelevati dal suo sangue sono stati modificati in laboratorio inserendo un gene che determina la produzione di una proteina chiamata recettore antigenico chimerico (CAR).
- Il CAR può legarsi a una specifica proteina di superficie delle cellule del mieloma permettendo ai globuli bianchi di riconoscere e attaccare le cellule del mieloma.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato CARVYKTI

CARVYKTI non le deve essere somministrato

- se è allergico ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è allergico ad uno qualsiasi dei componenti contenuti nei medicinali che le saranno somministrati per ridurre il numero di globuli bianchi nel sangue (terapia di linfodeplezione) prima del trattamento con CARVYKTI (vedere anche paragrafo 3, Come viene somministrato CARVYKTI).

Se pensa di poter essere allergico, chiedi consiglio al medico.

Avvertenze e precauzioni

Prima che le venga somministrato CARVYKTI deve informare il medico se:

- soffre o ha sofferto di problemi al sistema nervoso, come convulsioni, ictus, recente perdita di memoria o peggioramento della perdita di memoria
- soffre di qualsiasi problema ai polmoni, al cuore o di pressione sanguigna (bassa o alta)
- soffre di problemi al fegato o ai reni
- presenta segni o sintomi di malattia del trapianto contro l'ospite. Ciò accade quando le cellule trapiantate attaccano il corpo, causando sintomi quali eruzione cutanea, nausea, vomito, diarrea e sangue nelle feci.

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte (o se ha dubbi), si rivolga al medico prima che le venga somministrato CARVYKTI.

Esami e controlli

Prima della somministrazione di CARVYKTI, il medico provvederà a:

- controllare i livelli di cellule nel sangue
- sottoporla a un controllo di polmoni, cuore e pressione sanguigna
- individuare segni di infezione; un'eventuale infezione sarà trattata prima che le venga somministrato CARVYKTI
- verificare se il tumore sta peggiorando
- verificare se presenta un'infezione da epatite B, epatite C o HIV
- verificare se ha ricevuto una vaccinazione nelle ultime 6 settimane o ha in programma di riceverne una nei prossimi mesi.

Dopo il trattamento con CARVYKTI, il medico provvederà a:

- controllare regolarmente il suo emocromo in quanto il numero di cellule del sangue e di altre componenti del sangue potrebbe diminuire.

Informi immediatamente il medico se ha febbre, brividi o eventuali segni o sintomi di infezione, se avverte stanchezza o ha lividi o sanguinamento.

Attenzione agli effetti indesiderati gravi

Possono verificarsi gravi effetti indesiderati dei quali dovrà informare immediatamente il medico o l'infermiere e che possono richiedere un trattamento medico immediato. Vedere paragrafo 4 di seguito "Effetti indesiderati gravi".

Bambini e adolescenti

CARVYKTI non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età poiché il medicinale non è stato studiato in questa fascia di età e non è noto se sia sicuro ed efficace.

Altri medicinali e CARVYKTI

Prima che le venga somministrato CARVYKTI, informi il medico o l'infermiere se ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico o l'infermiere se sta assumendo:

- medicinali che indeboliscono il sistema immunitario come i corticosteroidi.

Questi medicinali possono interferire con l'effetto di CARVYKTI.

Vaccini e CARVYKTI

Non deve ricevere determinati vaccini noti come vaccini vivi:

- nelle 6 settimane prima di sottoporsi a un breve ciclo di chemioterapia (detta chemioterapia di linfodeplezione) per preparare il suo organismo a ricevere le cellule di CARVYKTI;
- dopo il trattamento con CARVYKTI mentre il sistema immunitario è in fase di recupero.

Se ha bisogno di sottoporsi a eventuali vaccinazioni, ne parli con il medico.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

- Questo perché gli effetti di CARVYKTI nelle donne in gravidanza o in allattamento non sono noti.
- CARVYKTI può danneggiare il feto o il bambino allattato al seno.

Se è in stato di gravidanza o pensa di esserlo dopo il trattamento con CARVYKTI, consulta immediatamente il medico.

Dovrà eseguire un test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento. CARVYKTI deve essere somministrato solo se i risultati indicano l'assenza di gravidanza.

Se ha ricevuto CARVYKTI, deve discutere con il medico dell'intenzione di avere una gravidanza in futuro.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

CARVYKTI può compromettere gravemente la capacità di guidare o di utilizzare strumenti o macchinari, causando effetti indesiderati che possono:

- provocare stanchezza
- causare problemi di equilibrio e di coordinazione
- provocare un senso di confusione, debolezza o capogiro.

Non guidi o usi strumenti o macchinari almeno fino a 8 settimane dopo la somministrazione di CARVYKTI e se questi sintomi si ripresentano.

CARVYKTI contiene dimetilsolfossido (DMSO) e kanamicina

Questo medicinale contiene DMSO (una sostanza usata per conservare le cellule congelate) e può contenere tracce di kanamicina (un antibiotico "aminoglicosidico"), e talvolta possono entrambi causare reazioni allergiche. Il medico la monitorerà per eventuali segni di una possibile reazione allergica.

3. Come viene somministrato CARVYKTI

CARVYKTI le sarà sempre somministrato da un operatore sanitario presso un centro di trattamento qualificato.

Produzione di CARVYKTI dalle proprie cellule del sangue

CARVYKTI è prodotto a partire dai suoi globuli bianchi. Per preparare il medicinale le saranno prelevate cellule del sangue.

- Il medico le preleverà del sangue utilizzando un catetere (tubo) inserito in una vena.
- Dal sangue saranno separati alcuni globuli bianchi mentre il sangue rimanente sarà reimmesso nella vena. Questa procedura è chiamata "leucaferesi".
- La procedura può richiedere da 3 a 6 ore e potrebbe dover essere ripetuta.
- I suoi globuli bianchi saranno inviati al centro di produzione dove verranno modificati per produrre CARVYKTI. Il processo richiederà circa 4 settimane.
- In attesa che CARVYKTI venga prodotto le potrebbero essere somministrati altri farmaci per trattare il mieloma multiplo ed evitare un peggioramento.

Medicinali somministrati prima del trattamento con CARVYKTI

Pochi giorni prima: le sarà somministrato un trattamento chiamato "terapia di linfodeplezione" per preparare il suo organismo a ricevere CARVYKTI. Questo trattamento riduce il numero di globuli bianchi nel sangue, in modo tale che il numero di globuli bianchi geneticamente modificati presenti in CARVYKTI possa aumentare quando vengono reimmessi nel suo organismo.

Da 30 a 60 minuti prima: le potrebbero essere somministrati altri medicinali. Questi possono includere:

- medicinali antistaminici per le reazioni allergiche, come difenidramina
- medicinali per la febbre, come paracetamolo.

Il medico o l'infermiere controllerà attentamente che il trattamento con CARVYKTI che le viene somministrato provenga dai suoi globuli bianchi.

Come viene somministrato CARVYKTI

CARVYKTI è un trattamento una tantum. Non le sarà somministrato di nuovo.

- Il medico o l'infermiere le somministrerà CARVYKTI tramite un'infusione in vena. Questa operazione è detta "infusione endovenosa" e impiega di norma meno di 60 minuti.

CARVYKTI è la versione geneticamente modificata dei suoi globuli bianchi.

- L'operatore sanitario che maneggia CARVYKTI adotterà opportune precauzioni per evitare la possibilità di trasferire malattie infettive.
- Seguirà, inoltre, le linee guida locali per pulire o smaltire qualsiasi materiale che sia stato a contatto con CARVYKTI.

Dopo la somministrazione di CARVYKTI

- Preveda di rimanere nelle vicinanze dell'ospedale presso il quale avrà ricevuto il trattamento per almeno 4 settimane dopo la somministrazione di CARVYKTI.
 - Dopo la somministrazione di CARVYKTI dovrà tornare in ospedale ogni giorno per almeno 14 giorni. Questo consentirà al medico di verificare se il trattamento sta funzionando e di intervenire qualora dovesse manifestare eventuali effetti indesiderati. Se dovesse sviluppare effetti indesiderati gravi, potrebbe dover rimanere in ospedale fino a quando gli effetti indesiderati non saranno sotto controllo e potrà lasciare l'ospedale in sicurezza.
 - Se salta un appuntamento, chiami il medico o il centro di trattamento qualificato non appena possibile per programmare un nuovo appuntamento.
- Le sarà chiesto di iscriversi a un registro di monitoraggio per almeno 15 anni, al fine di monitorare la sua salute e comprendere meglio gli effetti a lungo termine di CARVYKTI.
- La presenza di CARVYKTI nel sangue potrebbe comportare che alcuni test commerciali per HIV diano un risultato positivo errato anche se lei è negativo all'HIV.
- Non doni sangue, organi, tessuti o cellule per trapianto dopo aver ricevuto CARVYKTI.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

CARVYKTI può causare effetti indesiderati che possono essere gravi o potenzialmente fatali.

Effetti indesiderati gravi

Si rivolga immediatamente al medico se presenta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi che possono essere severi e anche fatali.

- Una reazione immunitaria grave nota come "sindrome da rilascio di citochine" (CRS)", i cui segni possono essere:

molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- brividi, febbre (38 °C o superiore),
- battito cardiaco accelerato, difficoltà a respirare,
- pressione sanguigna bassa, che può causare capogiro o stordimento.

- Effetti sul sistema nervoso, i cui sintomi possono verificarsi a distanza di giorni o settimane dall'infusione e all'inizio possono essere minimi. Alcuni di questi sintomi possono essere segni di una reazione immunitaria grave chiamata "sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie" (ICANS) o possono essere segni e sintomi di parkinsonismo:

molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- sensazione di confusione,
- ridotta vigilanza, disorientamento, ansia, perdita di memoria,
- difficoltà a parlare o farfugliamento,
- movimenti rallentati, alterazioni della grafia

comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- perdita di coordinazione, che influisce sul movimento e l'equilibrio,
- difficoltà di lettura, scrittura e comprensione delle parole,
- alterazione della personalità, che potrebbero includere riduzione della loquacità, disinteressamento verso le attività e ridotta espressione facciale

- CARVYKTI può aumentare il rischio di infezioni potenzialmente fatali che possono causare decesso.

Se nota uno qualsiasi dei suddetti effetti indesiderati, richiedi immediatamente assistenza medica.

Altri effetti indesiderati

Di seguito sono riportati altri effetti indesiderati. Informi il medico o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi di tali effetti indesiderati.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- infezione del naso, dei seni nasali o della gola (raffreddore)
- infezione batterica
- tosse, affanno
- mal di testa

- dolore, fra cui dolore muscolare e articolare
- dolore allo stomaco
- gonfiore causato dall'accumulo di liquidi nell'organismo
- sensazione di estrema stanchezza
- nausea (malessere), inappetenza, stipsi, vomito, diarrea

- problemi con i movimenti tra cui spasmi muscolari, rigidità muscolare
- danni ai nervi che possono causare formicolio, intorpidimento, dolore o perdita di sensibilità al dolore
- bassi livelli degli anticorpi chiamati immunoglobuline nel sangue, che possono causare infezioni
- bassi livelli di ossigeno nel sangue che causano affanno, tosse, mal di testa e confusione
- pressione sanguigna aumentata

- risultati anomali degli esami del sangue che indicano:
 - basso numero di globuli bianchi (compresi neutrofili e linfociti) che può manifestarsi con infezione e febbre,
 - bassi livelli di "piastrine" (cellule che intervengono nella coagulazione del sangue) e di globuli rossi
 - bassi livelli di calcio, sodio, potassio, magnesio, fosfato nel sangue
 - bassi livelli di "albumina", un tipo di proteina presente nel sangue
 - bassi livelli di "fibrinogeno", un tipo di proteina del sangue che rende più difficile la formazione di coaguli
 - livelli aumentati di una proteina detta "ferritina" nel sangue

- livelli aumentati di enzimi nel sangue, detti “fosfatasi alcalina”, “lattato deidrogenasi”, “gammaglutamiltransferasi” e “transaminasi”

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- polmonite (infezione polmonare)
- infezione virale
- infezione fungina
- infezione grave di tutto il corpo (sepsi)
- un tipo di infezione da herpes virus chiamato “citomegalovirus”

- insufficienza renale
- battito cardiaco anomalo
- sanguinamento, che può essere grave, detto “emorragia”
- grave reazione immunitaria che coinvolge le cellule del sangue: può provocare ingrossamento del fegato e della milza, detto “infoistocitosi emofagocitica”

- tremori muscolari
- difficoltà a dormire
- lieve debolezza muscolare causata da danno ai nervi
- grave confusione
- formicolio, intorpidimento e dolore a mani e piedi, difficoltà a camminare, debolezza di gambe e/o braccia e respirazione difficoltosa
- intorpidimento facciale, difficoltà a muovere i muscoli della faccia e degli occhi

- alti livelli di “bilirubina” nel sangue
- coaguli di sangue
- eruzione cutanea
- livello aumentato di una proteina presente nel sangue detta “proteina C-reattiva” che può indicare infezione o infiammazione

Informi il medico o l’infermiere se manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati descritti sopra. Non cerchi di trattare i sintomi assumendo altri medicinali in autonomia.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare CARVYKTI

Le seguenti informazioni sono destinate ai soli medici.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull’etichetta della confezione esterna e sulla sacca per infusione dopo “Scad.”.

Conservare congelato in vapori di azoto liquido (≤ -120 °C) finché non viene scongelato per l’uso. Non ricongelare.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene CARVYKTI

Il principio attivo è ciltacabtagene autoleucel.

Ciascuna sacca per infusione di CARVYKTI contiene una dispersione cellulare di ciltacabtagene autoleucel composta da $3,2 \times 10^6$ - 1×10^8 cellule T vitali CAR-positivo sospese in una soluzione criopreservante.

Una sacca per infusione contiene 30 mL o 70 mL di dispersione per infusione.

Gli altri eccipienti sono una soluzione (Cryostor CS5) utilizzata per conservare le cellule congelate (vedere paragrafo 2, CARVYKTI contiene DMSO e kanamicina).

Questo medicinale contiene cellule umane geneticamente modificate.

Descrizione dell'aspetto di CARVYKTI e contenuto della confezione

CARVYKTI è una dispersione cellulare per infusione, da incolore a bianca, con sfumature di colore bianco, giallo e rosa da 30 mL o 70 mL, fornita in una sacca per infusione rispettivamente da 50 mL o 250 mL, confezionata singolarmente in un contenitore criogenico in alluminio.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Italia

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

Κόπος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato MM/AAAA.

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

CARVYKTI non deve essere irradiato poiché le radiazioni possono causare l'inattivazione del medicinale.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

CARVYKTI deve essere trasportato all'interno del centro in contenitori chiusi a prova di rottura e a tenuta stagna.

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Gli operatori sanitari che manipolano CARVYKTI devono adottare opportune precauzioni (indossando guanti, abbigliamento protettivo e occhiali di protezione) al fine di evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive. CARVYKTI deve rimanere sempre a ≤ -120 °C, fino a quando il contenuto della sacca viene scongelato per l'infusione.

Preparazione prima della somministrazione

Le tempistiche di scongelamento e di infusione di CARVYKTI devono essere coordinate; l'orario dell'infusione deve essere confermato in anticipo e l'ora di inizio dello scongelamento deve essere regolata in maniera tale che, quando il paziente è pronto, CARVYKTI sia disponibile per l'infusione. Una volta scongelato, il medicinale deve essere somministrato immediatamente e l'infusione deve essere completata entro 2,5 ore.

- Prima di preparare CARVYKTI, si deve verificare che l'identità del paziente corrisponda ai dati identificativi riportati sul contenitore criogenico di CARVYKTI e sul foglio informativo del lotto. La sacca per infusione di CARVYKTI non deve essere rimossa dal contenitore criogenico se le informazioni sull'etichetta specifica per il paziente non corrispondono a quelle del paziente da trattare.
- Una volta confermata l'identificazione del paziente, la sacca per infusione di CARVYKTI deve essere rimossa dal contenitore criogenico.
- Prima dello scongelamento, la sacca per infusione deve essere ispezionata per rilevare eventuali compromissioni dell'integrità del contenitore, come rotture o crepe. Non somministrare se la sacca è compromessa e contattare **Janssen-Cilag International NV**.

Scongellamento

- Prima dello scongelamento, la sacca per infusione deve essere inserita all'interno di una sacca di plastica richiudibile.
- CARVYKTI deve essere scongelato a 37 °C \pm 2 °C a bagnomaria o mediante un dispositivo di scongelamento a secco fino a quando non vi sia più ghiaccio visibile nella sacca per infusione. Il tempo complessivo dall'inizio fino alla fine dello scongelamento non deve superare i 15 minuti.
- La sacca per infusione deve essere rimossa dalla sacca di plastica richiudibile e asciugata. Il contenuto della sacca per infusione deve essere miscelato delicatamente per disperdere eventuali grumi di materiale cellulare. Se dovessero rimanere grumi cellulari visibili, si deve continuare a miscelare delicatamente il contenuto della sacca. Far disperdere i piccoli grumi di materiale cellulare miscelando delicatamente a mano. CARVYKTI non deve essere prefiltrato in un altro contenitore, lavato, capovolto e/o risospeso in un nuovo mezzo prima dell'infusione.
- Una volta scongelato, il medicinale non deve essere ricongelato o messo in frigorifero.

Somministrazione

- CARVYKTI è solo per uso autologo singolo.
- Assicurarsi che prima dell'infusione e durante il periodo di recupero siano disponibili tocilizumab e dispositivi di emergenza. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea per i medicinali, prima dell'infusione devono essere disponibili in loco idonee misure alternative per il trattamento della CRS in sostituzione di tocilizumab.
- Verificare che l'identità del paziente corrisponda ai dati identificativi riportati sulla sacca per infusione di CARVYKTI e sul foglio informativo del lotto. Non infondere CARVYKTI se le informazioni sull'etichetta specifica per il paziente non corrispondono a quelle del paziente da trattare.
- Una volta scongelato, l'intero contenuto della sacca di CARVYKTI deve essere somministrato mediante infusione endovenosa entro 2,5 ore a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C), utilizzando un set di infusione dotato di filtro in linea. L'infusione dura solitamente meno di 60 minuti.
- NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.
- Miscelare delicatamente il contenuto della sacca durante l'infusione di CARVYKTI per disperdere i grumi cellulari.
- Dopo l'infusione dell'intero contenuto della sacca, eseguire il lavaggio della linea di somministrazione, compreso il filtro in linea, con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per assicurarsi che tutto il medicinale sia stato somministrato.

Precauzioni da adottare per lo smaltimento del medicinale

Il medicinale inutilizzato e tutti i materiali che sono stati a contatto con CARVYKTI (rifiuti solidi e liquidi) devono essere manipolati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infettivi in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione di materiali di origine umana.

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

In caso di esposizione accidentale attenersi alle linee guida locali sulla gestione dei materiali di origine umana. Le superfici di lavoro e i materiali che sono stati potenzialmente a contatto con CARVYKTI devono essere decontaminati con appositi disinfettanti.