

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Informāciju par to, kā ziņot par nevēlamajām blakusparādībām, skatīt 4.8. apakšpunktā.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CARVYKTI  $3,2 \times 10^6$ - $1 \times 10^8$  šūnu dispersija infūzijai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### 2.1. Vispārējs apraksts

CARVYKTI (ciltakabtagēna autoleicels, *ciltacabtagene autoleucel*) ir uz ģenētiski modificētu autologu šūnu bāzes veidotas zāles, kas satur *ex vivo* transducētas T šūnas, izmantojot replicēties nekompetentu lentivirālu vektoru, kas kodē anti-B šūnu nobriešanas antigēna (BCMA) himērisko antigēna receptoru (CAR), kas sastāv no divām ar 4-1BB vienlaicīgi stimulējošo domēnu un CD3-zeta signāldomēniem saistītām viendomeņa antivielām.

### 2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Katrā konkrētam pacientam paredzētajā CARVYKTI infūzijas maisā ir ciltakabtagēna autoleicels ar autologām T šūnām, kas ir ģenētiski modificētas anti-BCMA himēriskā antigēna receptora ekspresijai (CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas) no zāļu sērijas atkarīgā koncentrācijā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Zāles ir iepakotas vienā infūzijas maisā ar infūzijas veidā ievadāmu šūnu dispersiju, kas satur  $3,2 \times 10^6$ - $1 \times 10^8$  kriokonservējošā šķīdumā suspendētu CAR pozitīvu dzīvotspējīgu T šūnu.

Infūzijas maisā ir 30 ml vai 70 ml dispersijas infūzijai.

Šūnu sastāvs un kopskaits atšķiras atkarībā no pacienta ķermeņa masas un dažādiem pacientiem paredzētās sērijas. T šūnu masai var būt dabisko galētājšūnu (DG) šūnu piejaukums.

Informācija par šo zāļu kvantitatīvo sastāvu, tai skaitā kopējo dzīvotspējīgo šūnu koncentrāciju, dispersijas tilpumu, CAR+ šūnu kopējo skaitu maisā un piegādāto devu, ir CARVYKTI transportēšanai izmantotajai kriokasetei pievienotajā Sērijas informācijas lapā.

### Palīgviela(-as) ar zināmu iedarbību

Katra CARVYKTI deva satur 0,05 ml/ml dimetilsulfoksīda (DMSO) un kanamicīna zīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Dispersija infūzijai.

Bezkrāsaina līdz balta dispersija ar baltu, dzeltenu vai sārtu nokrāsu.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

CARVYKTI ir paredzēts pieaugušu pacientu ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu ārstēšanai, kuri iepriekš ir saņēmuši vismaz trīs terapijas, tai skaitā imūnmodulējošu līdzekli, proteasomu inhibitoru un anti-CD38 antivielu, un kuru slimība pēdējās terapijas laikā ir progresējusi.

## 4.2. Devas un lietošanas veids

CARVYKTI jāievada specializētā ārstniecības centrā.

Ārstēšana jāuzsāk tāda veselības aprūpes speciālista vadībā un uzraudzībā, kuram ir pieredze ļaundabīgu hematoloģisku slimību ārstēšanā un kurš ir apmācīts CARVYKTI ievadīšanā un pacientu ārstēšanā ar šīm zālēm.

Pirms infūzijas specializētā ārstniecības centrā jābūt pieejamai vismaz vienai tocilizumaba devai izmantošanai citokīnu atbrīvošanās sindroma (*cytokine release syndrome*; CRS) gadījumā, un 8 stundu laikā pēc katras iepriekšējās devas ievadīšanas jābūt pieejamai papildu devai (skatīt 4.4. apakšpunktu). Izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas ir norādīts Eiropas Zāļu aģentūras piegādes pārtraukumu katalogā (*European Medicines Agency shortage catalogue*), pirms infūzijas ir jābūt pieejamiem piemērotiem tocilizumabam alternatīviem līdzekļiem CRS ārstēšanai.

Pirms infūzijas un atlabšanas periodā jābūt pieejamam neatliekamās palīdzības aprīkojumam.

### Devas

CARVYKTI ir paredzēts autoloģai lietošanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšana sastāv no vienas devas infūzijai, kas satur CAR pozitīvu dzīvotspējīgu T šūnu dispersiju vienā infūzijas maisā.

Mērķa deva ir  $0,75 \times 10^6$  CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas uz kilogramu ķermeņa masas (ne vairāk kā  $1 \times 10^8$  CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas).

Pacienti ar ķermeņa masu, kas nav lielāka par 100 kg:  $0,5-1 \times 10^6$  CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas uz kilogramu ķermeņa masas.

Pacienti ar ķermeņa masu, kas lielāka par 100 kg:  $0,5-1 \times 10^8$  CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas (neatkarīgi no ķermeņa masas).

Papildu informāciju par devu skatīt pievienotajā Sērijas informācijas lapā (*Lot information sheet; LIS*).

### *Pārejas terapija*

Lai samazinātu audzēja slodzi vai stabilizētu slimību, pirms CARVYKTI infūzijas jāapsver pārejas terapijas nepieciešamība pēc zāļu nozīmētāja izvēles (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Iepriekšēja ārstēšana (limfocītu skaita samazināšanas shēma)*

Limfocītu skaita samazināšanas shēmas izmantošana jāatliek, ja pacientam ir pārejas terapijas izraisītas nopietnas nevēlamas blakusparādības, tai skaitā klīniski nozīmīga aktīva infekcija, kardiotoksicitāte un toksiska ietekme uz plaušām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pirms limfocītu skaita samazināšanas shēmas uzsākšanas jāpārlicinās par CARVYKTI pieejamību.

Limfocītu skaita samazināšanas shēma, kas sastāv no ciklofosfamīda  $300 \text{ mg/m}^2$  intravenozi un fludarabīna  $30 \text{ mg/m}^2$  intravenozi, jāievada katru dienu 3 dienas. CARVYKTI infūzija jāievada 5–7 dienas pēc limfocītu skaita samazināšanas shēmas uzsākšanas. Ja limfocītu skaita samazināšanas shēmas izraisītās toksicitātes samazināšanās līdz 1. vai zemākai pakāpei aizņem vairāk nekā 14 dienas, tā aizkavējot CARVYKTI lietošanu, limfocītu skaita samazināšanas shēma ir atkārtoti jāievada vismaz 21 dienu pēc pirmās limfocītu skaita samazināšanas shēmas devas ievadīšanas.

Informāciju par ciklofosfamīda un fludarabīna devu pielāgošanu skatīt attiecīgi ciklofosfamīda un fludarabīna zāļu aprakstā.

### *Premedikācija*

Visiem pacientiem 30–60 minūtes pirms CARVYKTI infūzijas jāievada šādas zāles:

- pretzdudža līdzeklis ( $650-1000 \text{ mg}$  paracetamola perorāli vai intravenozi);
- antihistamīna līdzeklis ( $25-50 \text{ mg}$  difenhidramīna perorāli vai intravenozi vai līdzvērtīga citu zāļu deva).

Jāizvairās profilaktiski lietot sistēmiskos kortikosteroīdus, jo tie var traucēt CARVYKTI iedarbību.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki cilvēki*

≥ 65 gadus veciem pacientiem deva nav jāpielāgo.

#### *B hepatīta vīrusa (BHV), C hepatīta vīrusa (CHV) vai cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) seropozitīvi pacienti*

Pašlaik nav pieredzes par CARVYKTI ražošanu pacientiem, kuriem ir pozitīvs tests attiecībā uz HIV, aktīvu BHV vai aktīvu CHV infekciju. Pirms šūnu ņemšanas ražošanai ir jāveic BHV, CHV, HIV un citu infekciju izraisītāju skrīnings.

#### *Pediatriskā populācija*

CARVYKTI drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

### Ievadīšanas veids

CARVYKTI ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai.

NEDRĪKST izmantot leikocītus aizturošu filtru.

#### *CARVYKTI sagatavošana infūzijai*

Pirms infūzijas un atlabšanas periodā jānodrošina tocilizumaba vai ārkārtas gadījumos piemērotu alternatīvu līdzekļu pieejamība, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā (*European Medicines Agency shortage catalogue*); ir jānodrošina arī neatliekamās palīdzības aprīkojums.

Pirms infūzijas jāpārlicinās, ka pacienta identitāte atbilst unikālajai pacienta informācijai uz CARVYKTI kriokasetes, infūzijas maisa un Sērijas informācijas lapā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles nedrīkst atkausēt, pirms tās nav gatavas lietošanai. Obligāti jākoordinē CARVYKTI atkausēšana un infūzija. Infūzijas laiks jāapstiprina jau iepriekš, un atkausēšanas uzsākšana jāsaskaņo ar CARVYKTI infūzijas un pacienta sagatavošanas brīdi. Šīs zāles jāievada tūlīt pēc atkausēšanas, un infūzija jāpabeidz 2,5 stundu laikā pēc šo zāļu atkausēšanas.

Sīkākus ieteikumus par CARVYKTI sagatavošanu, ievadīšanu, pasākumiem pēc nejaušas iedarbības un iznīcināšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo(-ajām) vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Jāņem vērā limfocītu skaitu samazinošās ķīmijterapijas un atbalstošās terapijas kontrindikācijas.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Ir jāpiemēro visas šūnas saturošām uzlabotās terapijas zālēm noteiktās izsekojamības prasības. Lai nodrošinātu izsekojamību, zāļu nosaukums, sērijas numurs un ārstētā pacienta vārds un uzvārds jāuzglabā 30 gadus pēc zāļu derīguma termiņa beigām.

#### Vispārīga informācija

##### *Autologa lietošana*

CARVYKTI ir paredzēts tikai autologai lietošanai, un to nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt citiem pacientiem. CARVYKTI infūziju nedrīkst ievadīt, ja informācija uz zāļu marķējuma un Sērijas informācijas lapā neatbilst pacienta identitātei.

### *Klīniskā vērtēšana pirms CARVYKTI infūzijas*

CARVYKTI infūzija jāatliek, ja pacientam ir kāds no tālākminētajiem stāvokļiem:

- klīniski nozīmīga aktīva infekcija vai iekaisīgas patoloģijas;
- limfocītu skaita samazināšanas shēmas ciklofosfamīda un fludarabīna izraisīta  $\geq 3$ . pakāpes nehematoloģiska toksicitāte, izņemot 3. pakāpes sliktu dūšu, vemšanu, caureju vai aizcietējumu. CARVYKTI infūzija jāatliek, līdz šīs parādības samazinās līdz  $\leq 1$ . pakāpei;
- aktīva transplantāta reakcija pret saimnieku.

Pacienti ar aktīvu nozīmīgu centrālās nervu sistēmas (CNS) slimību vai šādu slimību anamnēzē vai pacienti ar nepietiekamu nieru, aknu, plaušu vai sirds funkciju var būt vairāk pakļauti turpmāk aprakstīto nevēlamo blakusparādību sekām, tādēļ viņiem ir nepieciešama īpaša uzmanība. Pieredzes par CARVYKTI lietošanu pacientiem, kuriem mieloma ir skārusi CNS vai kuriem jau ir citas klīniski nozīmīgas CNS slimības, nav.

CARVYKTI efektivitāte/drošums pacientiem, kuri iepriekš lietojuši citus anti-BCMA līdzekļus, nav zināmi.

Pierādījumi par CARVYKTI efektivitāti/drošumu atkārtoti ārstētiem pacientiem ir ierobežoti.

### *Kontrole pēc infūzijas*

Pēc CARVYKTI infūzijas specializētā klīnikā pacienti jākontrolē 14 dienas katru dienu un pēc tam periodiski vēl divas nedēļas, vai nerodas citokīnu atbrīvošanās sindroma (CRS) pazīmes un simptomi, neiroloģiskas parādības un cita toksicitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem jānodrošina norādījumi vismaz četras nedēļas pēc infūzijas atrasties specializētas klīniskas iestādes tuvumā.

### Citokīnu atbrīvošanās sindroms

Pēc CARVYKTI infūzijas var rasties citokīnu atbrīvošanās sindroms, tai skaitā letālas vai dzīvībai bīstamas reakcijas.

Gandrīz visiem pacientiem pēc CARVYKTI infūzijas bija CRS, kas vairumā gadījumu bija 1. vai 2. pakāpes (skatīt 4.8. apakšpunktu). Laika mediāna no CARVYKTI infūzijas (1. diena) līdz CRS sākumam bija 7 (diapazons: 1–12) dienas. Aptuveni 90 % pacientu CRS radās, sākot ar 3. dienu pēc CARVYKTI infūzijas.

Gandrīz visos gadījumos CRS ilga 1–15 dienas (ilguma mediāna bija četras dienas). Deviņdesmit procentiem pacientu CRS ilga  $\leq 7$  dienas.

CRS klīniskās pazīmes un simptomi var būt (bet ne tikai) drudzis (kopā ar drebuļiem vai bez tiem), drebuļi, hipotensija, hipoksija un aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās. Iespējami dzīvībai bīstamas CRS komplikācijas var būt sirdsdarbības traucējumi, neiroloģiska toksicitāte un hemofagocītiska limfohistiocitoze (HLH). Pacientiem, kuriem attīstās HLH, var paaugstināties smagas asiņošanas risks. Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas šādu parādību pazīmes vai simptomi. Smaga CRS riska faktori ir liela audzēja slodze pirms infūzijas, aktīva infekcija un drudža agrīna sākšanās vai nepārejošs drudzis pēc 24 stundas ilgas simptomātiskas terapijas.

CARVYKTI infūzija jāatliek, ja pacientam nav pārgājušas nopietnas nevēlamas blakusparādības pēc iepriekšējās limfocītu skaitu samazinošas terapijas vai pārejas terapijas (tai skaitā kardiotoxicitāte un toksiska ietekme uz plaušām), ja slimība strauji progresē vai ja ir klīniski nozīmīga aktīva infekcija (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pirms CARVYKTI infūzijas jānodrošina piemērota infekciju profilakse un ārstēšana, kā arī obligāti pilnīgi jāizārstē jebkura aktīva infekcija. Infekcijas var arī rasties vienlaicīgi ar CRS un paaugstināt letāla iznākuma risku.

Pirms infūzijas jānodrošina vismaz vienas tocilizumaba devas pieejamība izmantošanai CRS gadījumā. Specializētā ārstniecības centrā jābūt pieejamai tocilizumaba papildu devai astoņu stundu laikā pēc katras iepriekšējās devas lietošanas. Izņēmuma gadījumos, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas ir norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā (*European Medicines Agency shortage catalogue*), ārstēšanas centrā ir jābūt pieejamiem piemērotiem tocilizumabam alternatīviem līdzekļiem CRS ārstēšanai. Pēc CARVYKTI infūzijas specializētā

klīnikā pacienti ir jākontrolē katru dienu 14 dienas un pēc tam periodiski vēl divas papildu nedēļas, vai nerodas citokīnu atbrīvošanās sindroma (CRS) pazīmes un simptomi.

Pacienti jāinformē, ka jebkurā laikā, ja rodas CRS pazīmes vai simptomi, nekavējoties jāvēršas pēc medicīniskās palīdzības. Tiklīdz rodas pirmā CRS pazīme, pacients nekavējoties jānovērtē, vai nav nepieciešama stacionāra ārstēšana, un jāuzsāk atbalstoša aprūpe, tocilizumaba vai tocilizumaba un kortikosteroīdu kombinācijas lietošana, kā norādīts turpmāk 1. tabulā.

Pacientiem ar smagu vai refraktāru CRS jāapsver izmeklējumi attiecībā uz HLH (hemofagocītiska limfohistiocitose). Pacientiem ar augstu audzēja slodzi pirms infūzijas, agrīnu drudža sākumu vai pastāvīgu drudzi pēc 24 stundām ir jāapsver agrīna tocilizumaba lietošana. CRS laikā jāizvairās lietot mieloīdos augšanas faktorus, īpaši granulocītu-makrofāgu kolonijas stimulējošo faktoru (GM-CSF). Pacientiem ar lielu audzēja slodzi pirms CARVYKTI infūzijas jāapsver slimības sākotnējās slodzes samazināšana ar pārejas terapiju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *CARVYKTI izraisīta citokīnu atbrīvošanās sindroma ārstēšana*

Ja ir aizdomas par CRS, ārstēšanai jānotiek saskaņā ar norādījumiem 1. tabulā. Jānodrošina piemērota atbalstoša CRS ārstēšana (tai skaitā, bet ne tikai pretdrudža līdzekļi, šķidrumu i.v. ievadīšana, vazopresorie līdzekļi, skābekļa papildu nodrošināšana utt.) Jāapsver laboratoriskie izmeklējumi, lai kontrolētu diseminētu intravazālu koagulāciju, hematoloģiskos rādītājus, kā arī plaušu, sirds, nieru un aknu darbības rādītājus. Pacientiem, kuriem attīstās smags CRS vai HLH, kas pēc sākotnējās tocilizumaba vai kortikosteroīdu lietošanas joprojām apdraud dzīvību, var apsvērt citu pret citokīniem vērstu monoklonālo antivielu (piemēram, anti-IL-1 un/vai anti-TNF- $\alpha$ ) lietošanu vai CAR-T šūnu skaita samazinošu un iznīcinošu terapiju.

Ja CRS laikā ir aizdomas par vienlaicīgu neiroloģisku toksicitāti, jālieto tālāk minētās zāles.

- Kortikosteroīdi saskaņā ar agresīvāku iejaukšanos, kā norādīts 1. un 2. tabulā atbilstoši CRS smaguma un neiroloģiskās toksicitātes pakāpei.
- Tocilizumabs atbilstoši 1. tabulā norādītajai CRS smaguma pakāpei.
- Pretkrampju zāles atbilstoši 2. tabulā norādītajai neiroloģiskās toksicitātes pakāpei.

**1. tabula. CRS smaguma pakāpes noteikšana un norādījumi par ārstēšanu**

CRS pakāpe <sup>a</sup>	Tocilizumabs <sup>b</sup>	Kortikosteroīdi <sup>f</sup>
<b>1. pakāpe</b> Ķermeņa temperatūra $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$	Var apsvērt 8 mg/kg (ne vairāk kā 800 mg) tocilizumaba intravenozu (i.v.) ievadīšanu vienas stundas laikā.	NP
<b>2. pakāpe</b> Simptomu dēļ nepieciešama un tie reaģē uz mērenu iejaukšanos Ķermeņa temperatūra $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ kopā ar: hipotensiju, kuras dēļ nav jālieto vazopresorie līdzekļi, un (vai)	Ievadīt 8 mg/kg (ne vairāk kā 800 mg) tocilizumaba intravenozi vienas stundas laikā.  Ja nav atbildes reakcijas uz intravenozu šķidruma ievadīšanu līdz pat 1 litram vai palielinātu papildu skābekļa nodrošināšanu, ja nepieciešams, atkārtot tocilizumaba ievadīšanu ik pēc astoņām stundām	Apsvērt 1 mg/kg metilprednizolona intravenozu (i.v.) ievadīšanu divas reizes dienā vai deksametazona ievadīšanu (piemēram, 10 mg i.v. ik pēc sešām stundām)

<p>hipoksiju, kuras dēļ nepieciešama skābekļa nodrošināšana, izmantojot kanulu<sup>c</sup> vai bezkontakta (<i>blow-by</i>) meto­di vai</p> <p>2. pakāpes orgānu toksicitāti</p>	<p>Ja 24 stundu laikā stāvoklis neuzlabojas vai notiek strauja progresēšana, atkārtot tocilizumaba ievadīšanu un palielināt deksametazona devu (20 mg i.v. ik pēc 6–12 stundām).</p> <p>Pēc divu tocilizumaba devu ievadīšanas apsvērt citu pretcitokīnu līdzekļu lietošanu.<sup>d</sup></p> <p>Nepārsniegt 3 tocilizumaba devas 24 stundu laikā vai 4 devas kopā</p>	
<p><b>3. pakāpe</b>          Simptomu dēļ nepieciešama un tie reaģē uz agresīvu iejaukšanos</p> <p>Ķermeņa temperatūra <math>\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{c}}</math> kopā ar:</p> <p>hipotensiju, kuras dēļ nepieciešama viena vazopresora lietošana kopā ar vazopresīnu vai bez tā un (vai)</p> <p>hipoksiju, kuras dēļ nepieciešama skābekļa nodrošināšana, izmantojot lielas plūsmas deguna kanulu<sup>c</sup>, sejas masku, masku ar rezervuāru vai Venturi masku,</p> <p>vai</p> <p>3. pakāpes orgānu toksicitāti vai          4. pakāpes transaminītu</p>	<p>Kā 2. pakāpes gadījumā</p>	<p>Ievadīt 1 mg/kg metilprednizolona intravenozi (i.v.) divas reizes dienā vai deksametazonu (piemēram, 10 mg i.v. ik pēc sešām stundām)</p>
<p>hipotensiju, kuras dēļ nepieciešama viena vazopresora lietošana kopā ar vazopresīnu vai bez tā un (vai)</p> <p>hipoksiju, kuras dēļ nepieciešama skābekļa nodrošināšana, izmantojot lielas plūsmas deguna kanulu<sup>c</sup>, sejas masku, masku ar rezervuāru vai Venturi masku,</p> <p>vai</p> <p>3. pakāpes orgānu toksicitāti vai          4. pakāpes transaminītu</p>	<p>Ja 24 stundu laikā stāvoklis neuzlabojas vai notiek strauja progresēšana, atkārtot tocilizumaba ievadīšanu un palielināt deksametazona devu (20 mg i.v. ik pēc 6–12 stundām).</p> <p>Ja 24 stundu laikā stāvoklis neuzlabojas vai turpinās strauja progresēšana, pāriet uz metilprednizolonu 2 mg/kg i.v. ik pēc 12 stundām.</p> <p>Pēc divu tocilizumaba devu ievadīšanas, apsvērt cita pretcitokīnu līdzekļu lietošanu.<sup>d</sup></p> <p>Nepārsniegt 3 tocilizumaba devas 24 stundu laikā vai 4 devas kopā</p>	

<p><b>4. pakāpe</b> Dzīvībai bīstami simptomi. Nepieciešama mehāniska plaušu ventilācija un nepārtraukta veno-venoza hemodialīze (CVVHD).</p> <p>Ķermeņa temperatūra <math>\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}</math> kopā ar:</p> <p>hipotensiju, kuras dēļ nepieciešama vairāku vazopresoru lietošana (izņemot vazopresīnu) un (vai)</p> <p>hipoksiju, kuras dēļ nepieciešama skābekļa nodrošināšana ar pozitīvu spiedienu, izmantojot, piemēram, CPAP, BiPAP, intubāciju un mehānisku ventilāciju,</p> <p>vai</p> <p>4. pakāpes orgānu toksicitāti (izņemot transaminītu)</p>	<p>Kā 2. pakāpes gadījumā</p>	<p>Ievadīt 20 mg deksametazona i.v. ik pēc 6 stundām</p>
<p>Pēc 2 tocilizumaba devu ievadīšanas apsvērt cita pretcitokīnu līdzekļu lietošanu.<sup>d</sup> Nepārsniegt 3 tocilizumaba devas 24 stundu laikā vai 4 devas kopā.</p> <p>Ja 24 stundu laikā stāvoklis neuzlabojas, apsvērt metilprednizolona (1–2 g i.v., pēc nepieciešamības atkārtot ik pēc 24 stundām, devu pielāgojot atkarībā no klīniskajām indikācijām) vai citu imūnsupresantu (piemēram, citu anti-T šūnu terapijas) lietošanu</p>		

<sup>a</sup> Pamatojoties uz ASTCT 2019. gada pakāpju noteikšanas sistēmu (*Lee et. al, 2019*), kas modificēta, iekļaujot orgānu toksicitāti.

<sup>b</sup> Sīkāku informāciju skatīt tocilizumaba zāļu aprakstā. Apsvērt alternatīvus pasākumus (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

<sup>c</sup> Attiecināms uz CRS. Drudzis ne vienmēr var būt kopā ar hipotensiju vai hipoksiju, jo to var maskēt dažādas intervences, piemēram, pretdrudzis vai pretcitokīnu terapija (tocilizumaba vai steroīdu) lietošanu. Drudzis trūkums neietekmē lēmumus par CRS ārstēšanu. Šādā gadījumā CRS ārstēšana ir atkarīga no hipotensijas un (vai) hipoksijas un smagāku ar jebkādu citu iemeslu nesaistītu simptomu.

<sup>d</sup> Pamatojoties uz iestādes praksi refraktāra CRS novēršanai, var apsvērt pret citokīniem vērstu monoklonālu antivielu, piemēram, tādas IL-1 antivielas kā anakinra, .

<sup>e</sup> Maza plūsma caur deguna kanulu ir  $\leq 6\text{ l/min}$ , un liela plūsma caur deguna kanulu ir  $> 6\text{ l/min}$ .

<sup>f</sup> Turpināt kortikosteroīdu lietošanu, līdz gadījums ir 1. pakāpes vai vieglāks. Ja kortikosteroīdu iedarbība pārsniedz 3 dienas, steroīdu deva pakāpeniski jāsamazina.

#### Neiroloģiska toksicitāte

Pēc ārstēšanas ar CARVYKTI bieži rodas neiroloģiska toksicitāte, kas var būt letāla vai dzīvībai bīstama (skatīt 4.8. apakšpunktu). Neiroloģiskā toksicitāte izpaužas kā ICANS un toksiska ietekme uz kustību un neirokognitīvo funkciju ar parkinsonisma pazīmēm un simptomiem, Gijēna-Barē sindroms, perifēras neiropātijas un kraniālo nervu paralīze. Pacienti jākonsultē par neiroloģiskās toksicitātes pazīmēm un simptomiem un to, ka dažas no šīm toksicitātes izpausmēm var būt vēlīnas. Pacienti jāinstruē nekavējoties lūgt medicīnisku palīdzību, lai veiktu turpmāku novērtēšanu un ārstēšanu, ja kādā brīdī parādās kāda no neiroloģiskās toksicitātes pazīmēm vai simptomiem.

#### *Imūnefektoršūnu izraisīts neiroloģiskās toksicitātes sindroms (ICANS)*

Pacientiem, kuri saņem CARVYKTI, pēc ārstēšanas ar šīm zālēm var rasties letāls vai dzīvībai bīstams ICANS, tai skaitā pirms CRS sākšanās, vienlaicīgi ar CRS, pēc CRS izzušanas vai arī tad, ja nav CRS. Simptomi ir afāzija, lēna runa, disgrāfija, encefalopātija, nomākts apziņas līmenis un apjukuma stāvoklis.

Pacientiem ar lielu audzēja slodzi pirms CARVYKTI infūzijas jāapsver sākotnējās slimības slodzes samazināšana ar pārejas terapiju, kas var mazināt neiroloģiskās toksicitātes risku (skatīt



4.8. apakšpunktu). Pacienti četras nedēļas pēc infūzijas jānovēro, vai nerodas ICANS pazīmes vai simptomi. Tiklīdz rodas pirmā ICANS pazīme, pacients nekavējoties jānovērtē, vai nav nepieciešama stacionāra un atbalstoša aprūpe, kā norādīts turpmāk 2. tabulā. CRS vai ICANS agrīna atklāšana un agresīva ārstēšana var būt nozīmīga, lai novērstu neiroloģiskas toksicitātes rašanos vai pastiprināšanos. Pēc CRS un/vai ICANS izzušanas jāturpina kontrolēt pacientus, vai nerodas neiroloģiskas toksicitātes pazīmes un simptomi.

Ar CARVYKTI saistītas neiroloģiskas toksicitātes ārstēšana

Tiklīdz parādās pirmā neiroloģiskās toksicitātes pazīme, tai skaitā ICANS, jāapsver neiroloģiska izmeklēšana. Jāizslēdz citi neiroloģisko simptomu cēloņi. Smagas vai dzīvībai bīstamas neiroloģiskas toksicitātes gadījumā ir jānodrošina intensīva un atbalstoša terapija.

Ja neiroloģiskās toksicitātes gadījumā ir aizdomas par vienlaicīgu CRS, jālieto tālāk minētās zāles.

- Kortikosteroīdi saskaņā ar agresīvāku iejaukšanos, kā norādīts 1. un 2. tabulā atbilstoši CRS smaguma un neiroloģiskās toksicitātes pakāpei.
- Tocilizumabs atbilstoši 1. tabulā norādītajai CRS smaguma pakāpei.
- Pretkrampju zāles atbilstoši 2. tabulā norādītajai neiroloģiskās toksicitātes pakāpei.

## 2. tabula. ICANS ārstēšanas vadlīnijas

ICANS pakāpe <sup>a</sup>	Kortikosteroīdi
<p><b>1. pakāpe</b></p> <p>ICE novērtējuma punktu skaits 7–9<sup>b</sup></p> <p>vai nomākts apziņas līmenis, pēc tam spontāna apziņas atjaunošanās</p>	<p>Apsvērt 10 mg deksametazona ievadīšanu ik pēc 6–12 stundām 2–3 dienas.<sup>c</sup></p> <p>Apsvērt nesedatīvo pretkrampju līdzekļu (piemēram, levetiracetāma) lietošanu krampju profilaksei</p>
<p><b>2. pakāpe</b></p> <p>ICE novērtējuma punktu skaits 3–6<sup>b</sup></p> <p>vai nomākts apziņas līmenis, pēc tam apziņas atjaunošanās, sadzirdot balsi.</p>	<p>Ievadīt 10 mg deksametazona intravenozi ik pēc 6 stundām 2–3 dienas vai ilgāk, ja simptomi nepāriet.<sup>c</sup></p> <p>Ja kortikosteroīdu kopējā iedarbība pārsniedz 3 dienas, apsvērt steroīdu devas pakāpenisku samazināšanu.</p> <p>Apsvērt nesedatīvo pretkrampju līdzekļu, piemēram, levetiracetāma, lietošanu krampju profilaksei</p>
<p><b>3. pakāpe</b></p> <p>ICE novērtējuma punktu skaits 0–2<sup>b</sup> (ja ICE novērtējuma punktu skaits ir 0, bet pacients reaģē uz kairinājumiem (piemēram, nomodā ar globālu afāziju) un ir izmeklējams)</p> <p>vai nomākts apziņas līmenis, apziņas atjaunošanās tikai pēc taktilas stimulēšanas,</p> <p>vai krampji, vai</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jebkādi klīniski nozīmīgi fokāli vai ģeneralizēti krampji, kas ātri pāriet, vai</li> <li>• tikai EEG redzami krampjiem raksturīgi signāli, kas izzūd bez intervences</li> </ul> <p>vai paaugstināts intrakraniālais spiediens (IKS) – fokāla vai lokāla tūska neiroloģiskā attēldiagnostikā.<sup>d</sup></p>	<p>Ievadīt 10–20 mg deksametazona intravenozi ik pēc 6 stundām.<sup>c</sup></p> <p>Ja stāvoklis 48 stundu laikā neuzlabojas vai pastiprinās neiroloģiskā toksicitāte, palielināt deksametazona<sup>c</sup> devu līdz vismaz 20 mg intravenozi ik pēc 6 stundām (deva pakāpeniski jāsamazina septiņu dienu laikā)</p> <p>VAI palielināt devu līdz lielai metilprednizolona devai (1 g dienā, pēc nepieciešamības atkārtot ik pēc 24 stundām, vēlāk deva pakāpeniski jāsamazina atkarībā no klīniskajām indikācijām).</p> <p>Apsvērt nesedatīvo pretkrampju līdzekļu, piemēram, levetiracetāma, lietošanu krampju profilaksei</p>

<p><b>4. pakāpe</b></p> <p>ICE novērtējuma punktu skaits 0<sup>b</sup> (pacients nereaģē uz kairinājumiem un nav novērtējams pēc ICE)</p> <p>vai nomākts apziņas līmenis, un</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacients nereaģē uz kairinājumiem vai arī ir nepieciešama intensīva vai atkārtota taktila stimulēšana, vai</li> <li>• pacientam ir stupors vai koma,</li> </ul> <p>vai krampji vai</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzīvībai bīstami ilgstoši (&gt; 5 min) krampji vai</li> <li>• atkārtoti klīniski vai pēc elektroizlādes redzami krampji bez sākotnējā stāvokļa atjaunošanās starp lēkmēm vai</li> </ul> <p>motorās funkcijas atrades:<sup>c</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dziļš fokāls motors vājums, piemēram, hemiparēze vai parēze, vai</li> </ul> <p>paaugstināts IKS/ galvas smadzeņu tūska ar tādiem simptomiem/ pazīmēm kā</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• difūza smadzeņu tūska neiroloģiskā attēldiagnostikā vai</li> <li>• decerebrācijai vai dekortikācijai raksturīga poza vai</li> <li>• VI kraniālā nerva parēze vai</li> <li>• papilas tūska vai</li> <li>• Kušinga triāde.</li> </ul>	<p>Ievadīt 10–20 mg deksametazona intravenozi ik pēc 6 stundām.<sup>c</sup></p> <p>Ja pēc 24 stundām stāvoklis neuzlabojas vai pastiprinās neiroloģiskā toksicitāte, palielināt devu līdz lielai metilprednizolona devai (1–2 g dienā, pēc nepieciešamības atkārtot ik pēc 24 stundām, samazināt devu pakāpeniski atkarībā no klīniskajām indikācijām).</p> <p>Apsvērt nesedatīvo pretkrampju līdzekļu, piemēram, levetiracetāma, lietošanu krampju profilaksei.</p> <p>Ja ir aizdomas par paaugstinātu IKS un (vai) galvas smadzeņu tūsku, apsvērt hiperventilāciju un hiperosmolāru terapiju. Ievadīt lielas metilprednizolona devas (1–2 g dienā, pēc nepieciešamības atkārtot ik pēc 24 stundām, samazināt devu pakāpeniski atkarībā no klīniskajām indikācijām) un apsvērt neirologa un (vai) neiroķirurga konsultāciju.</p>
---	---

EEG – elektroencefalogramma; ICE – ar imūnefektoršūnām saistīta encefalopātija.

Piezīme: ICANS pakāpi un ārstēšanu nosaka vissmagākais gadījums (ICE novērtējuma punktu skaits, apziņas līmenis, krampji, motorās funkcijas atrades, paaugstināts IKS un (vai) galvas smadzeņu tūska), kas nav attiecināms uz jebkuru citu cēloni.

<sup>a</sup> ASTCT 2019. gada kritēriji neiroloģiskās toksicitātes vērtēšanai (*Lee et. al*, 2019).

<sup>b</sup> Ja pacients reaģē uz kairinājumiem un ir iespējama imūnefektoršūnu izraisīta encefalopātijas (ICE) novērtēšana, vērtējamie rādītāji ir norādīti tālāk 3. tabulā.

<sup>c</sup> Visas atsaucies attiecas uz deksametazonu vai tam līdzvērtīgu zāļu ievadīšanu.

<sup>d</sup> Intrakraniāla asiņošana kopā ar saistītu tūsku vai bez tās nav uzskatāma par neiroloģiskās toksicitātes izpausmi un ir izslēgta no ICANS pakāpes vērtēšanas sistēmas. Tās smagums ir nosakāms pēc CTCAE 5.0 versijas.

<sup>e</sup> Ar imūnefektoršūnu terapiju saistīta trīce un mioklonuss ir vērtējams pēc CTCAE 5.0 versijas, tomēr novērtējums neietekmē ICANS smaguma pakāpes noteikšanu.

### 3. tabula. Ar imūnām efektoršūnām saistītas encefalopātijas (ICE) novērtēšana

Ar imūnām efektoršūnām saistītas encefalopātijas (ICE) novērtēšanas instruments <sup>a</sup>	
	Novērtējuma punktu skaits
<b>Orientēšanās:</b> orientējas gadā, mēnesī un to, kurā pilsētā un slimnīcā atrodas	4
<b>Objektu nosaukšana:</b> nosauc 3 priekšmetus (piemēram, pulksteni, pildspalvu un pogu)	3
<b>Komandu izpildīšana:</b> (piemēram, “parādiet man divus pirkstus” vai “aizveriet acis un izbāziet mēli”)	1
<b>Rakstīšana:</b> spēj uzrakstīt standartteikumu	1
<b>Uzmanība:</b> spēj skaitīt atpakaļ no 100 pa 10	1

---

<sup>a</sup> Novērtējuma punktu skaits pēc ICE novērtēšanas instrumenta

- Novērtējuma punktu skaits 10: traucējumu nav
- Novērtējuma punktu skaits 7–9: 1. pakāpes ICANS
- Novērtējuma punktu skaits 3–6: 2. pakāpes ICANS
- Novērtējuma punktu skaits 0–2: 3. pakāpes ICANS
- Novērtējuma punktu skaits 0: pacients nereaģē uz kairinājumiem, un ICE novērtēšana nav iespējama: 4. pakāpes ICANS

### *Toksiska ietekme uz kustību un neirokognitīvo funkciju kopā ar parkinsonisma pazīmēm un simptomiem*

CARVYKTI pētījumos ir ziņots par toksisku ietekmi uz kustību un neirokognitīvo funkciju kopā ar parkinsonisma pazīmēm un simptomiem. Novēroja vairākus simptomus ar dažādu sākšanās laiku un vairāk nekā vienas grupas simptomus, tai skaitā kustību traucējumus (piemēram, mikrogrāfija, trīce, bradikinēzija, stīvums, sakumpusi poza un šļūcoša gaita), kognitīvos traucējumus (piemēram, atmiņas zudums, uzmanības traucējumi un apjukums) un personības izmaiņas (piemēram, vājāka mīmika, emocionāls trulums, maskas veida seja un apātija). Simptomu (piemēram, mikrogrāfijas un emocionālā truluma) sākšanās bieži ir vāji izteikta, un dažiem pacientiem simptomi progresēja līdz darbnespējai un nespējai sevi apkopt. Visiem šiem pacientiem vienlaicīgi bija vismaz divi nevēlami faktori, piemēram, liels audzēja slogs ārstēšanas sākumā (plazmas šūnas kaulu smadzenēs  $\geq 80\%$  vai M proteīna līmenis serumā  $\geq 5$  g/dl un brīvo vieglo ķēžu līmenis serumā  $\geq 5000$  mg/l), iepriekš bijis 2. vai augstākas pakāpes CRS, anamnēzē ICANS un izteikta CAR T šūnu vairošanās un noturība. Šiem pacientiem ( $n = 2$ ) ārstēšana ar levodopu vai karbidopu minēto simptomu vājināšanai nebija efektīva.

Pacienti jākontrolē attiecībā uz parkinsonisma pazīmēm un simptomiem, kas var sākties arī vēlīni, un tie jāārstē, izmantojot atbalstošas aprūpes pasākumus.

### *Gijēna-Barē sindroms*

Pēc ārstēšanas ar CARVYKTI ir ziņots par Gijēna-Barē sindromu. Ziņotie simptomi bija atbilstoši Millera-Fišera GBS variantam, motors vājums, runas traucējumi un poliradikuloneirīts (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jākontrolē attiecībā uz GBS. Pacienti, kuriem ir perifēra neiropātija, jāizmeklē attiecībā uz GBS. Atkarībā no toksicitātes smaguma jāapsver ārstēšana ar intravenozi ievadāmiem imūnglobulīniem (IVIG) un plazmaferēzes pastiprināšanas.

### *Perifēra neiropātija*

CARVYKTI pētījumu laikā ir ziņots par perifēras sensoras, motoras vai sensomotoras neiropātijas rašanos.

Pacienti jākontrolē attiecībā uz perifēras neiropātijas pazīmēm un simptomiem. Atkarībā no pazīmju un simptomu smaguma pakāpes un progresēšanas jāapsver ārstēšana, izmantojot īslaicīgu sistēmisko kortikosteroīdu terapijas kursu.

### *Kraniālo nervu paralīze*

CARVYKTI pētījumos ir ziņots par 7., 3., 5. un 6. kraniālā nerva paralīzi, dažkārt bilaterālu, kraniālo nervu paralīzes pastiprināšanos pēc stāvokļa uzlabošanās, un perifēras neiropātijas rašanos pacientiem ar kraniālo nervu paralīzi.

Pacienti jākontrolē attiecībā uz kraniālo nervu paralīzes pazīmēm un simptomiem. Atkarībā no pazīmju un simptomu smaguma pakāpes un progresēšanas jāapsver ārstēšana, izmantojot īslaicīgu sistēmisko kortikosteroīdu terapijas kursu.

### Īsilgušas un recidivējošas citopēnijas

Pēc limfocītu skaitu samazinošās ķīmijterapijas un CARVYKTI infūzijas pacientiem vairākas nedēļas var būt citopēnijas, kas jāārstē saskaņā ar vietējām vadlīnijām. Pētījumā MMY2001 gandrīz visiem pacientiem radās vismaz viena ar citopēnijām saistīta 3. vai 4. pakāpes nevēlama blakusparādība. Vairumam pacientu laika mediāna no infūzijas līdz 3. vai 4. pakāpes citopēnijas sākumam bija īsāka

par divām nedēļām, un lielākajai daļai pacientu blakusparādība līdz 30. dienai samazinājas līdz 2. vai zemākai pakāpei (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms un pēc CARVYKTI infūzijas jākontrolē pacienta asinsaina. Trombocitopēnijas gadījumā ir jāapsver atbalstoša aprūpe un asiņu pārliešana. Ilgstoša neitropēnija bija saistīta ar infekciju riska paaugstināšanos. Mieloīdie augšanas faktori, īpaši GM-CSF, var pastiprināt CRS simptomus, tādēļ pirmajās trijās nedēļās pēc CARVYKTI ievadīšanas vai kamēr nav pārgājis CRS, to lietošana nav ieteicama.

#### Nopietnas infekcijas un febrila neitropēnija

Pēc CARVYKTI infūzijas pacientiem ir radušās nopietnas, tai skaitā dzīvībai bīstamas vai letālas, infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms CARVYKTI terapijas un tās laikā pacienti jānovēro, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, un atbilstoši jāārstē. Saskaņā ar vietējām vadlīnijām profilaktiski jānozīmē pretmikrobu līdzekļi. Ir zināms, ka infekcijas izraisa vienlaicīga CRS gaitas un ārstēšanas komplikācijas. CARVYKTI terapiju nedrīkst uzsākt pacientiem ar klīniski nozīmīgu aktīvu infekciju, kamēr nav panākta infekcijas kontrole.

Febrilas neitropēnijas gadījumā infekcija ir jānovērtē un pienācīgi jāārstē ar plaša spektra antibiotiskiem līdzekļiem, šķidrumu ievadīšanu un citiem atbalstošas aprūpes pasākumiem atbilstoši medicīniskām indikācijām.

Ar CARVYKTI ārstētajiem pacientiem var būt paaugstināts smagu/letālu COVID-19 infekciju risks. Pacienti jākonsultē par profilaktisko pasākumu nozīmību.

#### Vīrusu reaktivācija

Pacientiem, kuri ārstēti ar zālēm pret B limfocītiem, var reaktivēties *HBV*, kas dažos gadījumos var izraisīt zibensveida hepatītu, aknu mazspēju un nāvi.

Pašlaik nav pieredzes par CARVYKTI ražošanu pacientiem, kuri ir HIV, aktīva BHV vai aktīva CHV pozitīvi. Pirms šūnu ņemšanas ražošanai ir jāveic BHV, CHV, HIV un citu infekciju izraisītāju skrīnings (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Hipogammaglobulinēmija

Pacientiem, kuri saņem CARVYKTI, var rasties hipogammaglobulinēmija.

Pēc ārstēšanas ar CARVYKTI jākontrolē imūnglobulīnu līmenis. IVIG jālieto, ja IgG līmenis ir < 400 mg/dl. Ārstēšanai jānotiek saskaņā ar standarta vadlīnijām, tai skaitā profilaktiski jālieto antibiotiskie un pretvīrusu līdzekļi, kā arī jānodrošina infekciju kontrole.

#### Sekundāri ļaundabīgi audzēji

Pacientiem, kuri ārstēti ar CARVYKTI, var rasties sekundāri ļaundabīgi audzēji. Visu atlikušo dzīvi pacienti ir jākontrolē, vai nerodas sekundāri ļaundabīgi audzēji. Ja rodas sekundārs ļaundabīgs audzējs, jāsaazinās ar uzņēmumu, lai saņemtu norādījumus par pacienta audzēja paraugu paņemšanu testēšanai.

#### Ietekme uz viroloģiskiem izmeklējumiem

Tā kā CARVYKTI ražošanai izmantojamam lentivīrusa vektoram un HIV vīrusam ir ierobežotas un īsas identiskas ģenētiskās informācijas ķēdes, daži HIV nukleīnskābes testi (NAT) var uzrādīt viltus pozitīvu rezultātu.

#### Asiņu, orgānu, audu un šūnu donori

Pacienti, kuri ārstēti ar CARVYKTI, nedrīkst kļūt par asins, orgānu, audu vai šūnu donoriem transplantācijai. Šī informācija ir norādīta Pacienta brīdinājuma kartītē, kas jāizsniedz pacientam.

#### Paaugstināta jutība

CARVYKTI infūzija var izraisīt alerģiskas reakcijas. CARVYKTI sastāvā esošais dimetilsulfoksīds (DMSO) vai kanamicīna zīmes var izraisīt nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas,

tai skaitā anafilaksi. Divas stundas pēc infūzijas pacienti rūpīgi jākontrolē attiecībā uz smagas reakcijas pazīmēm un simptomiem. Atkarībā no paaugstinātās jutības reakcijas smaguma pakāpes pacienti nekavējoties atbilstoši jāārstē.

#### Ilgtermiņa novērošana

Ir sagaidāms, ka pacienti tiks iekļauti reģistrā un novēroti, lai labāk izprastu CARVYKTI ilgtermiņa drošumu un efektivitāti.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

CARVYKTI farmakokinētiskā un farmakodinamiskā mijiedarbība ar citām zālēm nav pētīta.

Oficiāli pētījumi par lietošanu vienlaicīgi ar līdzekļiem, kas inhibē T šūnu funkcijas, nav veikti. Pētījumi par lietošanu vienlaicīgi ar līdzekļiem, kas stimulē T šūnu funkcijas, nav veikti, un šādas lietošanas ietekme nav zināma.

CARVYKTI klīniskajos pētījumos dažiem pacientiem CRS novēršanai bija nepieciešams tocilizumabs, kortikosteroīdi un anakinra. Pēc tocilizumaba ievadīšanas turpinās CARVYKTI esošo šūnu vairošanās un iedarbība. Pacientiem, kuri ārstēti ar tocilizumabu ( $n = 68$ ), bija par attiecīgi par 81 % un 72 % lielāks CARVYKTI  $C_{max}$  un  $AUC_{0-28d}$ , salīdzinot ar tocilizumabu nesaņēmušiem pacientiem ( $n=29$ ). Pacientiem, kuri saņēma kortikosteroīdus ( $n = 28$ ), bija par attiecīgi par 75 % un 112 % lielāks CARVYKTI  $C_{max}$  un  $AUC_{0-28d}$ , salīdzinot ar kortikosteroīdus nesaņēmušiem pacientiem ( $n=69$ ). Turklāt pacientiem, kuri saņēma anakinru ( $n = 20$ ), bija par attiecīgi par 41 % un 72 % lielāks CARVYKTI  $C_{max}$  un  $AUC_{0-28d}$ , salīdzinot ar anakinru nesaņēmušiem pacientiem ( $n=77$ ).

#### Dzīvās vakcīnas

Imunizācijas ar dzīvām vīrusu vakcīnām drošums CARVYKTI terapijas laikā vai pēc tās nav pētīts. Piesardzības nolūkos vakcinācija ar dzīvām vīrusu vakcīnām nav ieteicama vismaz sešas nedēļas pirms limfocītu skaitu samazinošās ķīmijterapijas uzsākšanas, CARVYKTI terapijas laikā un līdz brīdim, kad pēc ārstēšanas ar CARVYKTI ir atjaunojušās imūnās sistēmas funkcijas.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods**

##### Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms CARVYKTI terapijas uzsākšanas jāpārbauda, vai nav iestājusies grūtniecība.

Dati par iedarbību nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par kontracepcijas ilgumu pēc ārstēšanas ar CARVYKTI.

Klīniskajos pētījumos pacientēm ar reproduktīvo potenciālu ieteica izmantot ļoti efektīvu kontracepcijas metodi, un vīriešiem, kuriem bija reproduktīvā vecuma dzimumpartneres vai dzimumpartneres grūtnieces, ieteica vismaz vienu gadu pēc CARVYKTI saņemšanas izmantot kontracepcijas barjermetodi.

Informāciju par efektīvas kontracepcijas nepieciešamību pacientiem, kuri saņem limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju, skatīt limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas līdzekļu zāļu aprakstos.

##### Grūtniecība

Dati par CARVYKTI lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, lai noteiktu CARVYKTI reproduktīvo un attīstības toksicitāti grūtniecības laikā, nav veikti. Nav zināms, vai CARVYKTI var tikt nodots auglim un izraisīt fetotoksicitāti.

Tāpēc CARVYKTI lietošana nav ieteicama grūtniecēm vai sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras neizmanto kontracepciju. Grūtnieces jāinformē par iespējamajiem riskiem auglim. Iespējamā grūtniecība pēc CARVYKTI terapijas jāpārrunā ar ārstējošo ārstu.

Grūtniecēm, kuras saņēmušas CARVYKTI, var būt hipogammaglobulinēmija. Jaundzimušajiem, kuru mātes ārstētas ar CARVYKTI, jāpsver imūnglobulīnu līmeņa noteikšana.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai CARVYKTI izdalās cilvēka pienā. Sievietes, kuras baro ar krūti, jāinformē par iespējamo risku ar krūti barotam zīdainim.

Pēc CARVYKTI ievadīšanas lēmums par bērna barošanu ar krūti jāpārrunā ar ārstējošo ārstu.

#### Fertilitāte

Dati par CARVYKTI ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem CARVYKTI ietekme uz tēviņu un mātišu fertilitāti nav vērtēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

CARVYKTI būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ņemot vērā neiroloģisku traucējumu rašanās iespēju pacientiem, kuri saņēmuši CARVYKTI, astoņas nedēļas pēc CARVYKTI infūzijas ir apziņas traucējumu vai vājākas apziņas risks, vai koordinācijas traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem jāiesaka šajā sākotnējā periodā un tad, ja ir radušies jebkādi pirmreizēji neiroloģiski simptomi, atturēties no transportlīdzekļu vadīšanas, iesaistīšanās bīstamās darbībās vai profesijās, piemēram, darbā ar smagām vai potenciāli bīstamām iekārtām.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

CARVYKTI drošums tika vērtēts 187 pieaugušiem pacientiem ar multiplo mielomu, kuri saņēma CARVYKTI infūzijas divos atklātos klīniskajos pētījumos: pētījumā MMY2001 (N = 106), kurā bija iekļauti pacienti no galvenās 1.b/2. fāzes pētījuma grupas (ASV, n = 97) un papildgrupas (Japānā, n = 9), kā arī pētījumā MMY2003 (n = 81).

Biežākās CARVYKTI nevēlamās blakusparādības ( $\geq 20\%$  pacientu) bija neitropēnija (94%), CRS (89%), pireksija (89%), trombocitopēnija (74%), anēmija (73%), leukopēnija (55%), limfopēnija (46%), skeleta muskuļu sāpes (44%), hipotensija (42%), nogurums (41%), transamināžu līmeņa paaugstināšanās (37%), augšējo elpceļu infekcijas (35%), caureja (30%), hipokalcēmija (27%), slikta dūša (27%), galvassāpes (26%), klepus (26%), hipofosfatēmija (25%), encefalopātija (23%), tūska (23%), tahikardija (22%), drebuļi (22%), samazināta ēstgriba (21%) un hipokaliēmija (20%).

Nopietnas nevēlamās blakusparādības radās 45% pacientu, un nopietnās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots  $\geq 2\%$  pacientu, bija CRS (17%), sepse (6%), ICANS (5%), encefalopātija (5%), neitropēnija (5%), pneimonija (4%), febrila neitropēnija (4%), bakteriāla infekcija (3%), augšējo elpceļu infekcija (3%), HLH (3%), trombocitopēnija (3%), kraniālo nervu paralīzes (3%), nieru mazspēja (3%), leukopēnija (2%), motora disfunkcija (2%), perifēra neiropātija (2%), neiroloģiska toksicitāte (2%), sirds aritmijas (2%), aizdusa (2%) un hipoksija (2%).

Biežākās ( $\geq 5\%$  pacientu)  $\geq 3$ . pakāpes nehematoloģiskās nevēlamās blakusparādības bija transamināžu līmeņa paaugstināšanās (16%), paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis (8%), hipotensija (7%), hipofosfatēmija (7%), pneimonija (7%), sepse (7%), pireksija (6%), nogurums (6%), encefalopātija (5%), motoro funkciju traucējumi (5%), hipokalcēmija (5%) un hipoksija (5%).

Visbiežākās ( $\geq 20\%$  pacientu)  $\geq 3$ . pakāpes hematoloģiskās patoloģijas bija neitropēnija (93%), anēmija (57%), leukopēnija (54%), trombocitopēnija (51%) un limfopēnija (44%).

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas radās CARVYKTI saņēmušiem pacientiem, ir apkopotas 4. tabulā. Katrā orgānu sistēmu klasē nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc biežuma. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā, izmantojot šādu

klasifikāciju: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

**4. tabula. Nevēlamās blakusparādības ar CARVYKTI ārstētiem multiplās mielomas pacientiem (N = 187)**

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība	Sastopamība (%)	
			Jebkura pakāpe	$\geq 3.$ pakāpe
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Bakteriāla infekcija <sup>*#</sup>	11	4
		Augšējo elpceļu infekcija <sup>*</sup>	35	3
	Bieži	Sepse <sup>1#</sup>	9	7
		Pneimonija <sup>*#</sup>	9	8
		Vīrusu infekcija <sup>*</sup>	5	2
		Sēnīšu infekcija <sup>*</sup>	3	1
		Citomegalovīrusa infekcija <sup>*</sup>	2	2
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Neitropēnija <sup>*</sup>	94	93
		Trombocitopēnija	74	51
		Anēmija	73	57
		Leikopēnija	55	54
		Limfopēnija	46	44
		Febrila neitropēnija	13	12
		Koagulopātija <sup>2</sup>	15	2
		Hipofibrinogēmija <sup>*</sup>	12	3
Imūnās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipogammaglobulinēmija <sup>*</sup>	12	1
		Citokīnu atbrīvošanās sindroms <sup>#</sup>	89	4
	Bieži	Hemofagocītiska limfohistiocitoze <sup>#</sup>	3	2
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Hipokaliēmija	27	5
		Hipofosfatēmija	25	7
		Samazināta ēstgriba	21	2
		Hipokaliēmija	20	3
		Hipoalbuminēmija	18	1
		Hiponatriēmija	19	4
		Hipomagnēmija	16	0
Psihiskie traucējumi	Bieži	Delīrijs <sup>3</sup>	5	1
		Personības izmaiņas <sup>4</sup>	4	1
		Bezmiegs	9	0
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Encefalopātija <sup>5</sup>	24	5
		Imūno efektoršūnu izraisītas neiroloģiskas toksicitātes sindroms <sup>#</sup>	16	3
		Motorās funkcijas traucējumi <sup>6</sup>	17	5
		Perifēra neiropātija <sup>7</sup>	13	3
		Reibonis <sup>*</sup>	17	1
		Galvassāpes	26	0
		Bieži	Afāzija <sup>8</sup>	7
	Gijēna-Barē sindroms		1	1
	Kraniālo nervu paralīzes <sup>9</sup>		5	1
	Parēze <sup>10</sup>		2	1
	Ataksija <sup>11</sup>		6	1
	Trīce <sup>*</sup>		6	1
	Neiroloģiska toksicitāte <sup>#</sup>	2	2	
Sirdsdarbības traucējumi	Ļoti bieži	Tahikardija <sup>*</sup>	22	1
	Bieži	Sirds aritmijas <sup>12</sup>	6	2



<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	Ļoti bieži	Hipotensija*	42	7
		Hipertensija	15	4
	Bieži	Asiņošana <sup>13#</sup>	8	2
		Tromboze*	6	1
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	Ļoti bieži	Hipoksija*	13	5
		Aizdusa <sup>14#</sup>	19	4
		Klepus*	26	0
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	Ļoti bieži	Caureja	30	2
		Slikta dūša	27	1
		Vemšana	18	0
		Aizcietējums	18	0
		Sāpes vēderā*	10	0
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	Bieži	Hiperbilirubinēmija	5	2
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	Bieži	Izsitumi*	9	0
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	Ļoti bieži	Skeleta muskuļu sāpes*	44	4
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	Bieži	Nieru mazspēja <sup>15</sup>	7	4
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	Ļoti bieži	Pireksija	89	6
		Nogurums*	41	6
		Drebuļi	22	0
		Tūska <sup>16</sup>	23	2
		Sāpes*	13	1
<b>Izmeklējumi</b>	Ļoti bieži	Paaugstināts transamināžu līmenis*	37	16
		Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis	14	8
		Paaugstināts feritīna līmenis serumā	12	3
		Paaugstināta laktātdehidrogenāzes koncentrācija asinīs	11	0
		Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	11	3
		Bieži	Paaugstināts C reaktīvā proteīna līmenis	8

Ziņošanai par nevēlamajām reakcijām ir izmantota MedDRA 24.1 versija.

# Ietver letālu(-us) iznākumu(-us).

\* Pamatojas uz grupas terminu.

- 1 Sepse ietver bakterēmiju, bakteriālu sepsi, enterokoku bakterēmiju, pseidomonu bakterēmiju, sepsi, septisku šoku, stafilokoku bakterēmiju un streptokoku sepsi.
- 2 Koagulopātija ietver pagarinātu aktivētā parciālā tromboplastīna laiku, koagulopātiju, diseminētu intravazālu koagulāciju, paaugstinātu fibrīna D dimēra koncentrāciju, palielinātu Starptautisko standartizēto koeficientu, paaugstinātu protrombīna līmeni un pagarinātu protrombīna laiku.
- 3 Delīrijs ietver uzbudinājumu, delīriju, eiforiju, halucinācijas, aizkaitināmību un nemieru.
- 4 Personības izmaiņas ietver apātiju, emocionālo trulumu, vienaldzību, personības izmaiņas un mīmikas vājināšanos.
- 5 Encefalopātija ietver amnēziju, bradifrēniju, kognitīvo funkciju traucējumus, apjukuma stāvokli, nomāktu apziņas līmeni, uzmanības traucējumus, encefalopātiju, hipersomniju, letarģiju, atmiņas traucējumus, garīgus traucējumus, garastāvokļa pārmaiņas, psihomotoru aizturi, miega traucējumus un miegainību.
- 6 Motoro funkciju traucējumi ietver agrafiju, bradikinēziju, saraustītas kustības, disgrāfiju, plakstiņu ptozi, mikrogrāfiju, motoro disfunkciju, muskuļu stīvumu, muskuļu spazmas, muskuļu saspringumu, muskuļu vājumu, mioklonusu, parkinsonismu, pozas patoloģijas un stereotipiju.
- 7 Perifēra neiropātija ietver hipoestēziju, neiralģiju, parestēziju, ausu parestēziju, perifēru motoru neiropātiju, perifēru sensomotoru neiropātiju, perifēru sensoru neiropātiju, polineuropātiju un jušanas zudumu.
- 8 Afāzija ietver afāziju, dizartriju, lēnu runu un runas traucējumus.
- 9 Kraniālo nervu paralīzes ietver Bella tipa paralīzi, kraniālo nervu paralīzi, sejas nerva bojājumu, sejas paralīzi, sejas parēzi un 6. nerva paralīzi.
- 10 Parēze ietver hemiparēzi, parēzi un fibulārā nerva parēzi.
- 11 Ataksija ietver ataksiju, ķermeņa līdzsvara traucējumus un gaitas traucējumus.
- 12 Sirds aritmija ietver priekškambaru mirdzēšanu, priekškambaru plandīšanos, supraventrikulāru tahikardiju, ventrikulāras ekstrasistoles un ventrikulāru tahikardiju.
- 13 Asiņošana ietver konjunktīvas asiņošanu, deguna asiņošanu, asiņu atklepošanu, asiņošanu pēc procedūras, plaušu asiņošanu, tīklenes asiņošanu un subarahnoidālu asiņošanu.
- 14 Aizdusa ietver akūtu elpošanas mazspēju, aizdusu, slodzes izraisītu aizdusu, elpošanas mazspēju un sēkšanu.
- 15 Nieru mazspēja ietver akūtu nieru bojājumu, paaugstinātu kreatinīna līmeni un hronisku nieru slimību.
- 16 Tūska ietver sejas tūsku, šķidrums aizturi, ģeneralizētu tūsku, hipervolemiju, locītavu pietūkumu, lokālu tūsku, tūsku, perifēru tūsku, aukslēju tūsku, periorbitālu tūsku, perifēru pietūkumu, sastrēgumu plaušās, plaušu tūsku un sēklinieku maisiņa tūsku.

## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### *Citokīnu atbrīvošanās sindroms*

Par CRS ziņots 89 % pacientu (n = 166). 84 % pacientu (n = 157) CRS bija 1. vai 2. pakāpes, 4 % pacientu (n = 8) CRS bija 3. vai 4. pakāpes, un < 1 % pacientu (n = 1) CRS bija 5. pakāpes. 98 % pacientu (n = 163) pēc CRS atlaba. CRS ilgums visiem pacientiem bija ≤ 15 dienas, izņemot vienu pacientu, kuram ar sekundāru HLH komplikēts CRS ilga 97 dienas, un tam bija letāls iznākums. Visbiežākās (≥ 10 % pacientu) ar CRS saistītās pazīmes vai simptomi bija pireksija (86 %), hipotensija (35 %), paaugstināts aspartāminotransferāzes (AsAT) līmenis (18 %) un paaugstināts alanīnaminotransferāzes (AlAT) līmenis (13 %). Norādījumus par kontroli un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

### *Neiroloģiskā toksicitāte*

Neiroloģiskā toksicitāte radās 23 % pacientu (n = 42). 7 % pacientu (n = 14) bija 3. vai 4. pakāpes neiroloģiskā toksicitāte, un 2 % pacientu (n = 3) bija 5. pakāpes neiroloģiskā toksicitāte (viens gadījums ICANS dēļ, viens gadījums neiroloģiskas toksicitātes kopā ar nepārtrauktu parkinsonismu dēļ, un viens gadījums encefalopātijas dēļ). Turklāt sešiem pacientiem bija letāls iznākums, un nāves iestāšanās brīdī viņiem turpinājās neiroloģiskās toksicitātes izpausmes; pieci nāves gadījumi bija infekcijas dēļ, tai skaitā divi nāves gadījumi bija pacientiem, kuriem turpinājās tālāk aprakstītās parkinsonisma pazīmju un simptomu izpausmes, un viens nāves gadījums bija elpošanas mazspējas dēļ. Norādījumus par kontroli un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

### *Imūnefektoršūnu izraisīts neiroloģiskās toksicitātes sindroms (ICANS)*

Saskaņā ar apvienotajiem pētījumu rezultātiem (n = 187) ICANS radās 16 % pacientu (n = 29). 3 % pacientu (n = 5) radās 3. vai 4. pakāpes ICANS, un < 1 % pacientu (n = 1) radās 5. pakāpes ICANS. Simptomi bija afāzija, lēna runa, disgrāfija, encefalopātija, nomākts apziņas līmenis un apjukuma stāvoklis. Laika mediāna no CARVYKTI infūzijas līdz brīdim, kad pirmoreiz radās ICANS, bija astoņas dienas (diapazons: 2–13 dienas, izņemot vienu pacientu, kuram tas sākās 26. dienā), un ilguma

mediāna bija četras dienas (diapazons: 1–29 dienas, izņemot vienu pacientu, kuram vēlāk pēc 40 dienām bija letāls iznākums).

#### Toksiska ietekme uz kustību un neirokognitīvo funkciju kopā ar parkinsonisma pazīmēm un simptomiem

Apvienotajos pētījumos (n = 187) no 42 pacientiem, kuriem bija radusies jebkāda veida neiroloģiskā toksicitāte, septiņiem vīriešu dzimuma pacientiem bija neiroloģiskā toksicitāte ar vairākām parkinsonismam atbilstošām pazīmēm un simptomiem, kas atšķīrās no ICANS pazīmēm un simptomiem. Smagākā ar parkinsonismu saistītā toksicitāte bija 2. pakāpes (n = 1) un 3. pakāpes (n = 6). Laika mediāna līdz parkinsonisma simptomu parādīšanās brīdim bija 38,0 dienas (diapazons: 14–914 dienas) pēc CARVYKTI infūzijas. Viens patients mira neiroloģiskas toksicitātes dēļ, parkinsonismam (3. pakāpe) turpinoties 247 dienas pēc CARVYKTI ievadīšanas, un divi pacienti, kuriem bija turpinājies 2. un 3. pakāpes parkinsonisms, mira ar infekciju saistītu iemeslu dēļ attiecīgi 162 un 119 dienas pēc CARVYKTI ievadīšanas. Viens patients atlaba (3. pakāpe). Pārējiem trim pacientiem (3. pakāpe) parkinsonisma simptomi turpinājās 996 dienas pēc CARVYKTI ievadīšanas. Visiem septiņiem pacientiem anamnēzē bija CRS (pieciem 2. pakāpes, vienam 3. pakāpes, vienam 4. pakāpes), bet četriem no septiņiem pacientiem anamnēzē bija 1. pakāpes ICANS.

#### Gijēna-Barē sindroms

Apvienotajos pētījumos (n = 187) vienam pacientam ir ziņots par GBS pēc ārstēšanas ar CARVYKTI. Lai gan pēc ārstēšanas ar steroidiem un IVIG GBS simptomi mazinājās, patients 139 dienas pēc CARVYKTI ievadīšanas mira, jo, turpinoties GBS simptomiem, viņam pēc gastroenterīta radās encefalopātija.

#### Perifēra neiropātija

Apvienotajos pētījumos (n = 187) 13 pacientiem radās perifēra sensora, motora vai sensomatora neiropātija. Laika mediāna līdz simptomu sākumam bija 66 dienas (diapazons: 4–914 dienas), un perifērās neiropātijas ilguma mediāna bija 138 dienas (diapazons: 2–692 dienas), tai skaitā pacientiem, kuriem turpinājās neiropātija. No šiem 13 pacientiem četriem pacientiem radās 3. vai 4. pakāpes perifēra neiropātija (kas diviem pacientiem izzuda bez ārstēšanas vai pēc iejaukšanās, kas ietvēra duloksetīnu, metamizolu, prednizonu un pregabalīnu, bet pārējiem diviem pacientiem turpinājās, tai skaitā vienam pacientam, kura stāvoklis uzlabojās pēc deksametazona lietošanas). No pārējiem deviņiem pacientiem, kuriem bija ≤ 2. pakāpes perifēra neiropātija, diviem pacientiem tā pārgāja bez ārstēšanas, vienam pacientam tā pārgāja pēc ārstēšanas ar duloksetīnu, un sešiem pacientiem tā turpinājās.

#### Kraniālo nervu paralīze

Apvienotajos pētījumos (n = 187) 10 pacientiem radās kraniālo nervu paralīze. Laika mediāna līdz sākumam bija 24 dienas (diapazons: 20–101 diena) pēc CARVYKTI infūzijas, un laika mediāna līdz atlabšanas brīdim bija 51 diena (diapazons: 1–128 dienas) pēc simptomu parādīšanās.

#### Ilgstošas un recidivējošas citopēnijas

3. vai 4. pakāpes citopēnija 1. dienā pēc devas ievadīšanas, kas līdz 30. dienai pēc CARVYKTI infūzijas nemazinājās līdz 2. vai zemākai pakāpei, bija trombocitopēnija (36 %), neitropēnija (31 %) un limfopēnija (21 %). Sākot no 60. dienas pēc CARVYKTI ievadīšanas, pēc sākotnējas atlabšanas no 3. vai 4. pakāpes citopēnijas 28 %, 17 % un 3 % pacientu radās attiecīgi 3. vai 4. pakāpes limfopēnija, neitropēnija un trombocitopēnija.

5. tabulā ir norādīta 3. vai 4. pakāpes citopēnijas, kas radās pēc devas ievadīšanas un attiecīgi līdz 30. un 60. dienai nebija samazinājusies līdz 2. vai zemākai pakāpei, sastopamība.

**5. tabula. Ilgstošu un recidivējošu citopēniju sastopamība pēc ārstēšanas ar CARVYKTI (N = 187)**

	<b>3./4. pakāpes (%) 1. dienā pēc devas</b>	<b>Sākotnēji 3./4. pakāpes (%), kas līdz 30. dienai nebija samazinājušās līdz ≤ 2. pakāpei</b>	<b>Sākotnēji 3./4. pakāpes (%), kas līdz 60. dienai nebija samazinājušās līdz ≤ 2. pakāpei</b>	<b>3./4. pakāpes citopēniju sastopamība (%) līdz 60. dienai (pēc sākotnējās atlabšanas<sup>a</sup>, kad bijusi 3./4. pakāpes citopēnija)</b>
Trombocitopēnija	99 (53 %)	68 (36 %)	44 (24 %)	6 (3 %)
Neitropēnija	180 (96 %)	58 (31 %)	22 (12 %)	31 (17 %)
Limfopēnija	183 (98 %)	39 (21 %)	22 (12 %)	52 (28 %)

<sup>a</sup> Kalendārājam dienai ir izmantots laboratoriskais rezultāts ar smagāko toksicitāti. Atlabšanas definīcija: jābūt 2 secīgiem ≤ 2. pakāpes rezultātiem dažādās dienās, ja atlabšanas periods ir ≤ 10 dienas.

Piezīmes: analizē ir iekļauti laboratoriskie rezultāti, kas novērtēti pēc 1. dienas līdz 100. dienai.

Trombocitopēnija: 3./4. pakāpe – trombocītu skaits < 50 000 šūnu/μl.

Neitropēnija: 3./4. pakāpe – neitrofilo leikocītu skaits < 1000 šūnu/μl.

Limfopēnija: 3./4. pakāpe – limfocītu skaits < 0,5 × 10<sup>9</sup> šūnu/l.

Procentuālais īpatsvars pamatojas uz ārstēto pacientu skaitu.

#### *Nopietnas infekcijas*

Infekcijas radās 48 % pacientu (n = 89). 16 % pacientu (n = 29) bija 3. vai 4. pakāpes infekcijas, un 3 % pacientu (n = 5) bija letālas infekcijas – plaušu abscess, sepse, septisks šoks, Covid-19 izraisīta pneimonija un *Clostridium difficile* izraisīts kolīts. Visbiežāk (≥ 2 %) ziņotās 3. un lielākas pakāpes infekcijas bija pneimonija un sepse. Febrila neitropēnija tika novērota 10 % pacientu, un 4 % pacientu bija nopietna febrila neitropēnija.

Norādījumus par kontroli un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

#### *Hipogammaglobulinēmija*

Apvienotajos pētījumos (n = 187) 11 % pacientu radās hipogammaglobulinēmija, un 1 % pacientu bija 3. pakāpes hipogammaglobulinēmija. 88 % ar CARVYKTI ārstēto pacientu (165 no 187 pacientiem) pēc infūzijas laboratoriski noteiktais IgG līmenis bija pazeminājies līdz zemāk par 500 mg/dl. Pēc infūzijas hipogammaglobulinēmija vai nu kā nevēlama reakcija, vai laboratoriski noteiktais IgG līmenis < 500 mg/dl radās 90 % pacientu (168 no 187 pacientiem). Pēc CARVYKTI ievadīšanas 36 % pacientu nevēlamo reakciju novēršanai vai profilaktiski saņēma IVIG. Norādījumus par kontroli un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

#### *Imūngenitāte*

CARVYKTI imūngenitāte ir vērtēta pirms devas ievadīšanas un vairākos laika punktos pēc infūzijas, izmantojot validētu testu saistošo antivielu pret CARVYKTI atklāšanai. Apvienotajos pētījumos (n = 187) 46 no 187 pacientiem (25 %), no kuriem bija paņemti piemēroti paraugi, bija pozitīvi attiecībā uz ārstēšanas izraisītām antivielām pret CAR. Nepārprotamu pierādījumu tam, ka novērotās antivielas pret CAR var ietekmēt CARVYKTI drošumu, nav.

Turklāt pētījuma MMY2001 (n = 97) analīzes rezultāti nav uzrādījuši nepārprotamus pierādījumus tam, ka novērotās antivielas pret CAR ietekmē CARVYKTI sākotnējās savairošanās un noturības kinētiku, efektivitāti vai drošumu.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaklinformāciju.**

#### **4.9. Pārdozēšana**

Dati par CARVYKTI pārdozēšanas pazīmēm vai sekām nav pieejami.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XL05

#### Darbības mehānisms

CARVYKTI ir pret BCMA vērsts ģenētiski modificēts autologu T šūnu imūnterapijas līdzeklis, kas ietver pacienta paša T šūnu pārprogrammēšanu ar transgēnu kodēšanu himēriskā antigēnu receptorā (CAR), kas identificē un iznīcina BCMA ekspresējošas šūnas. BCMA ekspresija galvenokārt notiek uz ļaundabīgo multiplās mielomas B līnijas šūnu, vēlīnas attīstības stadijas B šūnu un plazmas šūnu virsmas. CARVYKTI CAR proteīns satur divas pret BCMA vērsta viendomeņa antivielas, kas izveidotas tā, lai tām būtu izteikta afinitāte pret cilvēka BCMA, izmantojot 4-1BB stimulējošo domēnu un citoplazmas CD3-zeta (CD3ζ) signāldomēnu. Pēc saistīšanās ar BCMA ekspresējošām šūnām, CAR veicina T šūnu aktivizēšanos, vairošanos un mērķšūnu iznīcināšanu.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

*In vitro* kopīgas kultivēšanas eksperimentos ir novērots, ka ciltakabtagēna autoleicela mediēta citotoksicitāte un citokīnu (gamma interferona jeb IFN-γ, tumora nekrozes faktora alfa jeb TNF-α un interleikīna jeb IL-2) atbrīvošanās ir atkarīga no BCMA.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

MMY2001 bija atklāts, vienas grupas, daudzcentru 1.b/2. fāzes pētījums, kurā novērtēja CARVYKTI efektivitāti un drošumu, ārstējot pieaugušus pacientus ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu, kuri iepriekš ir saņēmuši vismaz trīs izvēles pretmielomas terapijas, tai skaitā proteasomu inhibitoru, imūnmodulējošu līdzekli un anti-CD38 antivielu, un kuru slimība pēdējās shēmas laikā vai 12 mēnešu laikā pēc tās pabeigšanas ir progresējusi. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar aktīvām vai anamnēzē esošām nozīmīgām centrālās nervu sistēmas (CNS) slimībām, tai skaitā CNS multiplo mielomu, pacienti, kuri iepriekš bija saņēmuši citus anti-BCMA līdzekļus, pacienti, kuriem 6 mēnešu laikā pirms aferēzes bija veikta alogēno šūnu transplantācija, un pacienti, kuriem turpinājās imūnsupresantu terapija, pacienti ar kreatinīna klīrensu < 40 ml/min, ar limfocītu absolūto koncentrāciju < 300/μl, ar aknu transamināžu līmeni > 3 reizes virs normas augšējās robežas, ar sirds izviedes frakciju < 45 % vai ar nopietnām aktīvām infekcijām.

Pavisam leukoferēze tika veikta 113 pacientiem, un CARVYKTI tika saražots visiem pacientiem. Laika mediāna no dienas, kad leukoferēzes materiāls tika saņemts ražotnē, līdz infūzijai paredzēto zāļu izlaišanai bija 29 dienas (diapazons: 23–64 dienas), un laika mediāna no pirmās leukoferēzes līdz CARVYKTI infūzijai bija 47 dienas (diapazons: 41–167 dienas).

Pēc leukoferēzes un pirms CARVYKTI ievadīšanas 73 no 97 pacientiem (75 %) saņēma pārejas terapiju. Pārejas terapijai visbiežāk (≥ 20 % pacientu) izmantotie līdzekļi bija deksametazons – 62 pacientiem (63,9 %), bortezomībs – 26 pacientiem (26,8 %), ciklofosfamīds – 22 pacientiem (22,7%) un pomalidomīds – 21 pacientam (21,6 %).

CARVYKTI ievadīja vienreizējas i.v. infūzijas veidā 5–7 dienas pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas uzsākšanas (300 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamīda dienā intravenozi un 30 mg/m<sup>2</sup> fludarabīna dienā intravenozi 3 dienas). 97 pacienti saņēma CARVYKTI devu, kuras mediāna bija 0,71 × 10<sup>6</sup> CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas uz kilogramu ķermeņa masas (diapazons: 0,51–0,95 × 10<sup>6</sup> šūnu/kg). CARVYKTI infūzijai visi pacienti tika stacionēti vismaz uz 10 dienām. 16 pacienti netika ārstēti ar CARVYKTI (n=12 pēc leukoferēzes un n=4 pēc limfocītu skaita samazināšanas terapijas) atteikšanās no ārstēšanas dēļ (n = 5), slimības progresēšanas (n = 2) vai nāves (n = 9) dēļ.

#### **6. tabula. Pacientu demogrāfiskā un sākotnējā stāvokļa raksturojuma kopsavilkums**

	<b>Visi ārstētie pacienti (N = 97)</b>	<b>Visi leukoferēzi pakļautie pacienti (N = 113)</b>
<b>Analīzes kopa</b>		

<b>Vecums (gadi)</b>		
Grupa, n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65–75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Mediāna (diapazons)	61,0 (43, 78)	62 (29, 78)
<b>Dzimums</b>		
Vīrieši, n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Sievietes, n (%)	40 (41)	48 (42,5)
<b>Rase</b>		
Amerikas indiāņi vai Aļaskas pamatiedzīvotāji	1 (1)	1 (1)
Aziāti	1 (1)	1 (1)
Melnā rase vai afroamerikāņi	17 (17,5)	17 (15)
Havaju salu vai citu Klusā okeāna salu pamatiedzīvotāji	1 (1)	1 (1)
Baltā rase	69 (71)	83 (73,5)
Dažādu rasu	0	0
Nav ziņots	8 (8)	10 (9)
<b>Novērtējums pēc ECOG pirms infūzijas, n (%)</b>		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
<b>Slimības stadija pēc ISS pētījuma sākumā, n (%)</b>		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
<b>Kreatinīna klīrenss/aGFĀ (MDRD) (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>		
Mediāna (diapazons)	88,44 (41,8; 242,9)	73,61 (36,2; 177,8)
<b>Laiks no pirmreizējās multiplā mielomas diagnozes līdz iekļaušanai pētījumā (gadi)</b>		
Mediāna (diapazons)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
<b>Ekstramedulāru plazmocitomu klātbūtne, n (%)</b>		
Jā	13 (13)	NP <sup>a</sup>
Nē	84 (87)	NP <sup>a</sup>
<b>Citoģenētiskais risks pētījuma sākumā, n (%)</b>		
Standartrisks	68 (70)	70 (62)
Augsts risks	23 (24)	28 (25)
Del17p	19 (20)	22 (19,5)
T (4–14)	3 (3)	5 (4)
T (14–16)	2 (2)	3 (3)
Nav zināms	6 (6)	15 (13)
<b>Audzēja BCMA ekspresija (%)</b>		
Mediāna (diapazons)	80 (20, 98)	80 (20, 98)
<b>Iepriekš saņemto multiplās mielomas izvēles terapiju skaits</b>		
Mediāna (diapazons)	6 (3,18)	5 (3, 18)
<b>Iepriekšēja ārstēšana ar PI + IMiD + anti-CD38 antivielām, n (%)</b>	97 (100)	113 (100)
<b>Iepriekšēja autologa SCT, n (%)</b>	87 (90)	99 (88)
<b>Iepriekšēja alogēna SCT, n (%)</b>	8 (8)	8 (7)
<b>Refraktāra jebkurā iepriekš saņemtās terapijas posmā, n (%)</b>	97 (100)	113 (100)
<b>Refraktāra pret ārstēšanu, izmantojot PI + IMiD + anti-CD38 antivielas, n (%)</b>	85 (88)	100 (88,5)

<b>Refraktāra pret pēdējo izmantoto izvēles terapijas, n (%)</b>	96 (99)	112 (99)
--	---------	----------

ECOG – Austrumu Onkoloģiskās sadarbības grupa; ISS – Starptautiskā slimības stadiju noteikšanas sistēma; PI – proteasomu inhibitors; IMiD – imūno sistēmu modulējošas zāles; SCT – cilmes šūnu transplantācija; NP – nav piemērojams.

<sup>a</sup> Plazmocitomas tika vērtētas tikai pirms limfocītu skaitu samazinošas terapijas.

Efektivitātes rezultāti pamatojas uz kopējo atbildes reakcijas rādītāju, ko noteikusi Neatkarīga pārskata komiteja, izmantojot IMWG kritērijus (skatīt 7. tabulu).

#### 7. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā MMY2001

<b>Analīzes kopa</b>	<b>Visi ārstētie pacienti (N = 97)</b>	<b>Visi leukoferēzei pakļautie pacienti (N = 113)</b>
<b>Kopējās atbildes reakcijas rādītājs (sCR<sup>a</sup> + VGPR + PR), n (%)</b>	95 (97,9)	95 (84,1)
95 % TI (%)	(92,7–99,7)	(76,0–90,3)
Pārliecinoša pilnīga atbildes reakcija (sCR <sup>a</sup> ), n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR), n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
Daļēja atbildes reakcija (PR), n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
<b>Atbildes reakcijas ilgums (DOR) (mēneši)<sup>b</sup></b>		–
Mediāna (95 % TI)	NA (28,3–NA)	–
DOR, ja labākā atbildes reakcija ir sCR <sup>a</sup> (mēneši)		–
Mediāna (95 % TI)	NA (28,3–NA)	–
<b>Laiks līdz atbildes reakcijai (mēneši)</b>		–
Mediāna (diapazons)	0,95 (0,9–10,7)	–
<b>MRD negativitātes rādītājs, n (%)</b>	56 (57,7)	56 (49,6)
95 % TI (%) <sup>c</sup>	(47,3–67,7)	(40,0–59,1)
MRD negatīvi pacienti ar sCR, n (%) <sup>c</sup>	42 (43,3)	42 (37,2)
95 % TI (%)	(33,3–53,7)	(28,3–46,8)

TI=ticamības intervāls; MRD= minimālā atlikusī slimība; NA= nav aprēķināms.

Piezīmes: pamatojoties uz novērošanu, kuras ilguma mediāna ir 28 mēneši.

<sup>a</sup> Visas pilnīgās atbildes reakcijas pārliecinoši bija CR.

<sup>b</sup> Aprēķinātais DOR rādītājs bija 60,3 % (95 % TI: 49,6 %, 69,5 %) pēc 24 mēnešiem un 51,2 % (95 % TI: 39,0 %, 62,1 %) pēc 30 mēnešiem.

<sup>c</sup> Ņemti vērā tikai MRD vērtēšanas rezultāti (testēšanas robežvērtība bija  $10^{-5}$ ) triju mēnešu laikā no SR/sCR sasniegšanas līdz nāvei/progresēšanai/nākamās terapijas izvēles izmantošanai (izņemot). Visas pilnīgās atbildes reakcijas pārliecinoši bija CR. MRD negativitātes rādītājs (%; 95 % TI) vērtējamiem pacientiem (n = 61) bija 91,8 % (81,9–97,3 %).

#### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt CARVYKTI pētījumu rezultātus visās pediātriskās populācijas apakšgrupās multiplās mielomas gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

#### 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

CARVYKTI farmakokinētika (FK) tika vērtēta 97 pacientiem ar multiplu mielomu, kuri saņēma vienu CARVYKTI infūziju ar devas mediānu  $0,71 \times 10^6$  CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas uz kilogramu ķermeņa masas (diapazons:  $0,51-0,95 \times 10^6$  šūnu/kg).

Pēc vienas infūzijas CARVYKTI bija raksturīga sākotnēja šūnu savairošanās fāze, kurai sekoja strauja to līmeņa pazemināšanās un pēc tam lēnāka līmeņa pazemināšanās. Tomēr novēroja lielu mainību starp dažādiem pacientiem.

#### 8. tabula. CARVYKTI farmakokinētikas rādītāji pacientiem ar multiplo mielomu

Rādītājs	Statistisko rādītāju kopsavilkums	N = 97
$C_{max}$ (genoma DNS kopijas/ $\mu$ g)	Vidēji (SN), n	48 692 (27 174), 97
$t_{max}$ (dienas)	Mediāna (diapazons), n	12,71 (8,73–329,77), 97
AUC <sub>0–28d</sub> (genoma DNS kopijas*dienā/ $\mu$ g)	Vidējais (SN), n	504 496 (385 380), 97
AUC <sub>0–pēd.</sub> (genoma DNS kopijas*dienā/ $\mu$ g)	Vidējais (SN), n	1 098 030 (1 387 010), 97
AUC <sub>0–6 m</sub> (genoma DNS kopijas*dienā/ $\mu$ g)	Vidējais (SN), n	1 033 373 (1 355 394), 96
$t_{1/2}$ (dienas)	Vidējais (SN), n	23,5 (24,2), 42
$t_{pēd}$ (dienas)	Mediāna (diapazons), n	125,90 (20,04–702,12), 97

Visiem pacientiem pēc šūnu savairošanās tika novērota CARVYKTI sastāvā esošo šūnu noturības fāze. Analīzes brīdī (n = 65) laika mediāna līdz transgēnisko CAR līmenis perifērajās asinīs atjaunojās līdz līmenim pirms devas ievadīšanas, bija aptuveni 100 dienas (diapazons: 28–365 dienas) pēc infūzijas.

Kaulu smadzenēs nosakāmā CARVYKTI iedarbība liecina, ka CARVYKTI no sistēmiskās asinsrites izkļūst kaulu smadzenēs. Tāpat kā transgēnisko šūnu līmenis asinīs transgēnisko šūnu līmenis kaulu smadzenēs laika gaitā pazeminājās, un dažādiem pacientiem iepriekšminētās parādības būtiski atšķīrās.

#### Īpašas pacientu grupas

CARVYKTI farmakokinētiku ( $C_{max}$  un AUC<sub>0–28d</sub>) neietekmēja vecums (diapazons: 43–78 gadi), tai skaitā pacienti < 65 gadus vecumā (n = 62, 63,9 %), 65–75 gadu vecumā (n = 27, 27,8 %) un > 75 gadu vecumā (n = 8, 8,2 %).

Tāpat CARVYKTI farmakokinētiku ( $C_{max}$  un AUC<sub>0–28d</sub>) neietekmēja dzimums, ķermeņa masa un rase.

#### Nieru darbības traucējumi

CARVYKTI lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pētīta. CARVYKTI  $C_{max}$  un AUC<sub>0–28d</sub> bija līdzīgi pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens (CRCL)  $\leq$  60–<90 ml/min) un pacientiem ar normālu nieru darbību (CRCL  $\geq$  90 ml/min).

#### Aknu darbības traucējumi

CARVYKTI lietošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta. CARVYKTI  $C_{max}$  un AUC<sub>0–28d</sub> bija līdzīgi pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns  $\leq$  normas augšējo robežu (NAR) un aspartātaaminotransferāze > NAR vai kopējais bilirubīns < NAR– $\leq$  1,5 reizes virs NAR) un pacientiem ar normālu aknu darbību.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

CARVYKTI satur gēnu inženierijai pakļautas cilvēka T šūnas, tādēļ nav pieejami reprezentatīvi *in vitro* testi, *ex vivo* vai *in vivo* modeļi, kas var precīzi raksturot cilvēka šūnu izcelsmes zāļu toksikoloģiju. Tas nozīmē, ka zāļu izstrādāšanā tradicionāli izmantojamie toksikoloģiskie pētījumi nav notikuši.

#### Kancerogenitāte un mutagenitāte

Šo zāļu genotoksicitāte un kancerogenitāte nav pētīta.

Insercijas mutāģenēzes risks, kas rodas CARVYKTI ražošanas laikā pēc autologo cilvēka T šūnu pārveidošanas, integrējot lentivīrusa vektoru (LV), tika analizēts, vērtējot vektora integrāciju CARVYKTI pirms tā infūzijas. Genoma insercijas vietas ir analizētas CARVYKTY produktos,



izmantojot 7 paraugu datus no sešiem multiplās mielomas pacientiem un 3 paraugu datus no 3 veselīgiem donoriem. Pierādījumu par selektīvu integrēšanos interesējošo gēnu tuvumā nav.

#### Reproduktīvā toksicitāte

CARVYKTI reproduktīvas un attīstības toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti.

Pētījumi par CARVYKTI ietekmi uz fertilitāti nav veikti.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Cryostor CS5 (satur dimetilsulfoksīdu)

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

9 mēneši.

Pēc atkausēšanas: ne ilgāk kā 2,5 stundas istabas temperatūrā (20–25 °C). CARVYKTI infūzija jāuzsāk tūlīt pēc atkausēšanas un jāpabeidz 2,5 stundu laikā.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

CARVYKTI ir uzglabājams un transportējams šķidrā slāpekļa tvaiku fāzē ( $\leq -120$  °C temperatūrā), un tam ir jāpaliek sasaldētam, līdz pacients ir sagatavots ārstēšanai, lai būtu pieejamas pacientam ievadāmās dzīvotspējīgās šūnas.

Pēc šo zāļu atkausēšanas nedrīkst tās kratīt, atkārtoti sasaldēt vai uzglabāt ledusskapī.

Infūzijas maiss jāuzglabā alumīnija kriokasetē.

Šo zāļu uzglabāšanas apstākļus pēc atkausēšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs un īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai vai implantēšanai**

Etilēnvinilacetāta (EVA) infūzijas maiss ar noslēgtu pievienošanas caurulīti un divām pieejamām smaiļu pieslēgvietām. Maisā ir 30 ml (50 ml maisā) vai 70 ml (250 ml maisā) šūnu dispersijas. Katrs infūzijas maiss ir iepakots alumīnija kriokasetē.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

CARVYKTI nedrīkst apstarot, jo tā šīs zāles var inaktivēt.

#### Pirms rīkošanās ar šīm zālēm vai to ievadīšanas laikā jāievēro piesardzība

Iestādes telpās CARVYKTI jāpārvieta noslēgtās, neplīstošās un pret noplūdēm drošās tvertnēs.

Šīs zāles satur cilvēka asiņu šūnas. Ar CARVYKTI strādājošiem veselības aprūpes speciālistiem jāveic piemēroti piesardzības pasākumi (jāvalkā cimdī, aizsargtērps un acu aizsardzības līdzekļi), lai nepieļautu infekcijas slimību izplatīšanos.

Pirms maisa satura atkausēšanas infūzijai CARVYKTI nepārtraukti jāatrodas  $\leq -120$  °C temperatūrā.

#### Sagatavošana pirms ievadīšanas

Obligāti jāaskaņo CARVYKTI atkausēšanas un infūzijas laiks. Infūzijas laiks jāapstiprina jau iepriekš, un atkausēšanas uzsākšanas laiks jāpielāgo tā, lai CARVYKTI infūzijai būtu sagatavots tad,

kad ir sagatavots pacients. Pēc atkausēšanas šīs zāles nekavējoties jāievada, un infūzija jāpabeidz 2,5 stundu laikā.

- Pirms CARVYKTI sagatavošanas jāapstiprina pacienta identitāte, salīdzinot pacienta identitātes datus ar tiem pacienta identifikācijas datiem, kas norādīti uz CARVYKTI kriokasetes un Sērijas informācijas lapā. CARVYKTI infūzijas maisu nedrīkst izņemt no kriokasetes, ja informācija uz pacientam specifiskās etiķetes neatbilst paredzētā pacienta datiem.
- Pēc pacienta identitātes apstiprināšanas CARVYKTI infūzijas maisu jāizņem no kriokasetes.
- Pirms atkausēšanas jāpārbauda infūzijas maisa neskartība, piemēram, plīsumi vai plaisas. Neievadīt, ja maisu ir bojāts. Šādā gadījumā jāsaazinās ar **Janssen-Cilag International NV**.

#### *Atkausēšana*

- Pirms atkausēšanas infūzijas maisu jāieliek noslēdzamā plastmasas maisā.
- CARVYKTI jāatkausē  $37\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  temperatūrā ūdens vannā vai sausās atkausēšanas ierīcē, līdz infūzijas maisā vairs nav redzams ledus. Laiks no atkausēšanas uzsākšanas līdz pabeigšanai nedrīkst būt ilgāks par 15 minūtēm.
- Infūzijas maisu jāizņem no noslēdzamā plastmasas maisa un jānoslauka sauss. Infūzijas maisa saturs uzmanīgi jāsamaisa, lai izkliedētu šūnu kopas. Ja joprojām ir redzami šūnu kopas, jāturpina uzmanīgi maisīt maisa saturu. Sīkas šūnu kopas jāizkliedē, manuāli uzmanīgi maisot. Pirms infūzijas nedrīkst CARVYKTI pārfiltrēt citā traukā, skalot, centrifugēt un (vai) vēlreiz suspendēt jaunā vidē.
- Šīs zāles pēc atkausēšanas nedrīkst vēlreiz sasaldēt vai uzglabāt ledusskapī.

#### *Ievadīšana*

- CARVYKTI ir paredzēts tikai vienreizējai autologai lietošanai.
- Pirms infūzijas un atlabšanas periodā jānodrošina toclizumaba un neatliekamās palīdzības iekārtu pieejamība.
- Jāapstiprina pacienta identitāte, salīdzinot pacienta identifikācijas datus ar identifikācijas datiem, kas norādīti uz CARVYKTI infūzijas maisa un Sērijas informācijas lapā. CARVYKTI infūziju nedrīkst ievadīt, ja dati uz pacientam specifiskā marķējuma neatbilst paredzētā pacienta identifikācijas datiem.
- Pēc atkausēšanas viss CARVYKTI maisa saturs 2,5 stundu laikā istabas temperatūrā ( $20\text{ °C} - 25\text{ °C}$ ) jāievada intravenozas infūzijas veidā pa infūzijas sistēmu, kas aprīkota ar filtru. Parasti infūzija aizņem mazāk par 60 minūtēm.
- NEDRĪKST izmantot leikocītus aizturošu filtru.
- CARVYKTI infūzijas laikā uzmanīgi jāsamaisa maisa saturs, lai izkliedētu šūnu kopas.
- Kad infūzijas veidā ir ievadīts viss zāļu maisa saturs, visa ievadīšanas sistēma, arī tās filtrs, jāizskalo ar  $9\text{ mg/ml}$  ( $0,9\%$ ) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu, ka ir ievadītas pilnīgi visas zāles.

#### Piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanā

Ar neizlietotajām zālēm un visiem materiāliem, kas bijuši saskarē ar CARVYKTI (cietie un šķīdie atkritumi), jārīkojas un tie jāiznīcina kā iespējami infekciozi atkritumi atbilstoši vietējām vadlīnijām par rīcību ar cilvēka izcelsmes materiālu.

#### Pasākumi nejaušas iedarbības gadījumā

Nejaušas iedarbības gadījumā, jāievēro vietējās vadlīnijas par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiālu. Darba virsmas un materiāli, kas nonākuši iespējamā saskarē ar CARVYKTI, jānotīra ar piemērotu dezinfekcijas līdzekli.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1648/001

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2022. gada 25. maijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 24. marts

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

• **Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu PSUR iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais PSUR 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

### **Tocilizumaba kontrolētas izplatīšanas programma un pieejamība**

Lai līdz minimumam samazinātu ar CARVYKTI saistīto CRS (tai skaitā HLH) un neiroloģiskās toksicitātes (tai skaitā ICANS un citu tās izpausmju) risku, reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošinās, ka ārstēšanas centri, kuros notiek CARVYKTI izsniegšana, ir kvalificēti saskaņā ar apstiprināto kontrolētas zāļu izplatīšanas programmu:

- pirms CARVYKTI infūzijas uz vietas nodrošinot tūlītēju tocilizumaba devu katram pacientam. Terapijas centram nepieciešama piekļuve tocilizumaba papildu devai 8 stundu laikā pēc katras iepriekšējās devas ievadīšanas. Izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas ir norādīts Eiropas Zāļu aģentūras piegādes pārtraukumu katalogā (*European Medicines Agency shortage catalogue*), RAĪ nodrošina, lai infūzijas ievadīšanas vietā būtu pieejami tocilizumabam alternatīvi līdzekļi CRS ārstēšanai.

Katram pacientam klīnikā jābūt pieejamam tocilizumabam CRS novēršanai. CARVYKTI drīkst piegādāt tikai specializētiem centriem un tikai tad, ja pacientu ārstēšanā iesaistītais veselības aprūpes speciālists (VAS) ir pabeidzis VAS izglītojošo programmu.

**Izglītojošā programma:** pirms CARVYKTI laišanas katras dalībvalsts tirgū, reģistrācijas apliecības īpašniekam ar valsts kompetento iestādi jānosaka izglītojošo materiālu saturs un formāts.

#### VAS izglītojošā programma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kur pārdošanā ir pieejams CARVYKTI, visi VAS, kas varētu nozīmēt, izsniegt un ievadīt CARVYKTI, būtu saņēmuši norādījumus, par to kā:

- uzlabot informētību par CRS (tai skaitā HLH) un neiroloģisku toksicitāti (tai skaitā ICANS un citām tās izpausmēm) un piemērotu kontroli, profilaksi un ārstēšanu, kā arī to, cik pirms pacienta ārstēšanas ir būtiska tocilizumaba pieejamība ārstēšanas centrā;
- atvieglot būtiskās informācijas nodošanu pacientiem;
- ziņot par nopietnajām ar CARVYKTI lietošanu saistītajām nevēlamajām reakcijām;
- pirms pacienta ārstēšanas nodrošināt, lai infūzijas ievadīšanas vietā būtu pieejams tocilizumabs katram pacientam. Izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas ir norādīts Eiropas Zāļu aģentūras piegādes pārtraukumu katalogā (*European Medicines Agency shortage catalogue*), jānodrošina, lai infūzijas ievadīšanas vietā būtu pieejami tocilizumabam alternatīvi līdzekļi CRS ārstēšanai.

#### Apmācība par rīkošanos ar šīm zālēm

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai visi VAS un pārējais CARVYKTI transportēšanā, uzglabāšanā, atkausēšanā, sagatavošanā un darbā ar to iesaistītais personāls būtu saņēmis apmācību, par to, kā:

- uzlabot informētību par būtisku iespējamu šūnu dzīvotspējas mazināšanās risku, ko rada nepareiza rīcība ar zālēm un nepareiza to sagatavošana;
- norādīt uz piesardzības nepieciešamību pirms rīkošanās ar CARVYKTI vai tā ievadīšanas, t. i., kā pirms ievadīšanas šīs zāles pārbaudīt, atkausēt un ievadīt.

#### Pacientu izglītojošā programma

Pacienti jāinformē un viņiem jāizskaidro:

- ar CARVYKTI lietošanu saistītais CRS (tai skaitā HLH) un neiroloģiskas toksicitātes (tai skaitā ICANS un citu tās izpausmju) risks un nepieciešamība uzlabot informētību par simptomiem, kuru dēļ nepieciešama tūlītēja medicīniska palīdzība;
- nepieciešamība vienmēr nēsāt līdzī Pacienta brīdinājuma kartīti un to uzrādīt visiem ārstēšanā

iesaistītajiem VAS, lai viņi varētu sazināties ar VAS, kas ārstēšanai izmanto CAR-T šūnas.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laikā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

<b>Apraksts</b>	<b>Izpildes termiņš</b>
Lai papildus raksturotu CARVYKTI ilgtermiņa drošumu un efektivitāti pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu, kuri jau ir saņēmuši vismaz triju veidu zāles, tai skaitā proteasomu inhibitoru, imūnmodulējošu līdzekli un anti-CD38 antivielas, un ir novērota slimības progresēšana iepriekš izmantotās terapijas laikā, RAĪ ir jāiesniedz ilgtermiņa novērojumpētījuma par dalībniekiem, kuri iepriekš ārstēti ar ciltakabtagēna autoleicelu, rezultāti.	2043. gada decembris
Lai papildus raksturotu CARVYKTI ilgtermiņa drošumu pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu, kuri jau ir saņēmuši vismaz triju veidu zāles, tai skaitā proteasomu inhibitoru, imūnmodulējošu līdzekli un anti-CD38 antivielas, un ir novērota slimības progresēšana iepriekš izmantotās terapijas laikā, RAĪ ir jāveic pēcreģistrācijas drošuma novērošanas pētījums, pamatojoties uz reģistra datiem, un jāiesniedz tā rezultāti.	2042. gada decembris
Lai papildus raksturotu CARVYKTI ilgtermiņa drošumu pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu, kuri jau ir saņēmuši vismaz triju veidu zāles, tai skaitā proteasomu inhibitoru, imūnmodulējošu līdzekli un anti-CD38 antivielas, un ir novērota slimības progresēšana iepriekš izmantotās terapijas laikā, RAĪ ir jāveic pēcreģistrācijas drošuma novērojuma pētījums, pamatojoties uz pacientu datiem, pirmkārt, no ES reģiona, un jāiesniedz tā rezultāti.	2042. gada decembris

#### **E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14.a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

<b>Apraksts</b>	<b>Izpildes datums</b>
Lai apstiprinātu CARVYKTI drošumu un efektivitāti pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu, kuri jau ir saņēmuši vismaz triju veidu zāles, tai skaitā proteasomu inhibitoru, imūnmodulējošu līdzekli un CD38 antivielas, un ir novērota slimības progresēšana iepriekš izmantotās terapijas laikā, RAĪ ir jāiesniedz rezultāti, kas iegūti 3. fāzes pētījumā CARTITUDE-4 (MMY3002).	2026. gada decembris

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (KRIOKASETE)

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CARVYKTI  $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$  šūnu dispersija infūzijai.  
*ciltacabtagene autoleucel (CAR+ viable T cells)*

#### 2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Šīs zāles satur cilvēka izcelsmes šūnas.

*Ex vivo* ģenētiski modificētas autologas T šūnas, kas iegūtas, izmantojot antivielu pret B šūnu nobriešanas antigēna (BCMA) himērisko antigēna receptoru (CAR) kodējošo lentivirālo vektoru.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Cryostor CS5 (satur dimetilsulfoksīdu).

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijai

30 ml vai 70 ml šūnu dispersijas vienā maisā.

Skatīt Sērijas informācijas lapu.

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Neapstarot.

NEIZMANTOT leukocītu aizturošu filtru.

Nekratīt.

Nelikst ledusskapī.

Pareizi norādīt paredzēto saņēmēju un zāles.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai autologai lietošanai.

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

## 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt sasaldētu  $\leq -120$  °C temperatūrā šķidrā slāpekļa tvaiku fāzē.  
Neatkausēt zāles līdz lietošanai.  
Nesasaldēt atkārtoti.

## 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur cilvēka asiņu šūnas. Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīcību ar cilvēka izcelsmes materiālu atkritumiem.

## 11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

## 12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1648/001

## 13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Sērija:  
Pacienta vārds un uzvārds:  
Pacienta dzimšanas datums:  
SEK:  
Maisa ID:  
Pasūtījuma ID:

## 14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

## 15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

## 16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

## 17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Nav piemērojams.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
INFŪZIJAS MAISS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

CARVYKTI  $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$  šūnu dispersija infūzijai.  
*ciltacabtagene autoleucel (CAR+ viable T cells)*  
Tikai intravenozai lietošanai.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS**

Lot  
Pacienta vārds un uzvārds:  
Pacienta DzD:  
SEK:  
Maisa ID:  
Pasūtījuma ID:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

30 ml vai 70 ml šūnu dispersijas vienā maisā  
Skatīt Sērijas informācijas lapu.

**6. CITA**

Tikai autologai lietošanai.  
Pārbaudīt pacienta ID.

**KATRAM KONKRĒTAJAM PACIENTAM PAREDZĒTAJAM SŪTĪJUMAM  
PIEVIENOJAMAJĀ INFORMĀCIJAS LAPĀ NORĀDĀMIE DATI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CARVYKTI  $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$  šūnu dispersija infūzijai.  
*ciltacabtagene autoleucel (CAR+ viable T cells)*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

*Ex vivo* ģenētiski modificētas autologas T šūnas, kas iegūtas, izmantojot antivielu pret B šūnu nobriešanas antigēnu (BCMA) himērisko antigēna receptoru (CAR) kodējošo lentivirālo vektoru. Šīs zāles satur cilvēka izcelsmes šūnas.

**3. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

Sērijas numurs	Maisa ID	Pacienta ķermeņa masa (kg)	Kopējais tilpums (ml)	Zāļu deva vienā maisā	

Vienā alumīnija kriokasetē ir viens atsevišķi iepakots sterils infūzijas maiss.

**4. ZĀĻU DEVA**

Mērķa deva ir  $0,75 \times 10^6$  CAR pozitīvu dzīvotspējīgu T šūnu uz kilogramu ķermeņa masas (ne vairāk kā  $1 \times 10^8$  CAR pozitīvu dzīvotspējīgu T šūnu).

Pacienti ar ķermeņa masu, kas nav lielāka par 100 kg:  $0,5-1 \times 10^6$  CAR pozitīvu dzīvotspējīgu T šūnu uz kilogramu ķermeņa masas.

Pacienti ar ķermeņa masu, kas lielāka par 100 kg:  $0,5-1 \times 10^8$  CAR pozitīvu dzīvotspējīgu T šūnu neatkarīgi no ķermeņa masas.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intravenozai lietošanai.

**6. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

SAGLABĀJIET ŠO DOKUMENTU UN TAM IR JĀBŪT PIEEJAMAM GATAVOJOTIES  
CARVYKTI IEVADĪŠANAI

Tikai autologai lietošanai.

Neapstarot.

NEIZMANTOT leikocītus aizturošu filtru.

Nekratīt.

Nelikt ledusskapī.

Pareizi norādīt paredzēto saņēmēju un zāles.

**7. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt un transportēt sasaldētu ( $\leq -120$  °C temperatūrā). Līdz atkausēšanai un ievadīšanai infūzijas maiss jāuzglabā alumīnija kriokasetē. Pirms atkausēšanas ielieciet infūzijas maisu noslēdzamā plastmasas maisā. Kamēr maisa saturs nav atkausēts, neatvērt maisu. Pēc atkausēšanas nesasaldēt atkārtoti.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ UN CITA SĒRIJAI SPECIFISKA INFORMĀCIJA**

Ražotājs:	
Ražošanas datums:	
Derīguma termiņš:	DD/MMM/GGGG

**9. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Šīs zāles satur cilvēka asiņu šūnas. Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīcību ar cilvēka izcelsmes materiālu atkritumiem.

**10. DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS****INFORMĀCIJA PAR PACIENTU**

Pacienta vārds un uzvārds:

Pacienta DzD:

SEK:

Pasūtījuma ID:

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1648/001

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ šūnu dispersija infūzijai *ciltacabtagene autoleucel (CAR+ viable T cells)*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Ārsts vai medmāsa Jums izsniegs pacienta brīdinājuma kartīti ar būtisku drošības informāciju par ārstēšanu, lietojot CARVYKTI. Rūpīgi izlasiet kartīti un ievērojiet tajā sniegtos norādījumus.
- Pacienta brīdinājuma kartīti vienmēr nēsājiet līdzi un vienmēr parādiet to katram ārstam vai medmāsai, kas Jūsu izmeklē, vai ja dodaties uz slimnīcu.

#### Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir CARVYKTI un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms CARVYKTI ievadīšanas
3. Kā tiek ievadīts CARVYKTI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt CARVYKTI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir CARVYKTI un kādam nolūkam to lieto

- CARVYKTI ir tāda veida zāles, ko sauc par “ģenētiski modificētu šūnu terapiju” un kas ir izgatavotas tieši Jums no Jūsu paša leikocītiem, ko sauc par T šūnām.
- CARVYKTI lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar kaulu smadzeņu vēzi, ko sauc par multiplo mielomu. Zāles lieto, ja nav palīdzējušas vismaz trīs cita veida zāles.

#### CARVYKTI iedarbība

- No Jūsu asinīm paņemtie leikocīti laboratorijā tiek pārveidoti, lai tajos iekļautu gēnu, kas tiem ļauj izveidot olbaltumvielu, ko sauc par antigēnu himērisko receptoru (*chimeric antigen receptor; CAR*).
- CAR var saistīties ar noteiktām olbaltumvielām uz mielomas skarto šūnu virsmām, tā ļaujot Jūsu leikocītiem pazīt mielomas šūnas un tām uzbrukt.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms CARVYKTI ievadīšanas

##### Jums nedrīkst ievadīt CARVYKTI šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret kādu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret kādu no šo zāļu sastāvdaļām, pirms ārstēšanas ar CARVYKTI Jūs saņemsit zāles, kas asinīs samazina leikocītu skaitu (limfocītu skaitu samazinošu terapiju) (skatīt arī 3. punktu “Kā tiek ievadīts CARVYKTI”).

Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt alerģija, konsultējieties ar savu ārstu.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms CARVYKTI ievadīšanas informējiet savu ārstu, ja Jums ir:

- vai ir bijuši nervu sistēmas darbības traucējumi, piemēram, krampji, insults vai pirmreizējs vai pastiprināts atmiņas zudums;
- ar plaušām, sirdi vai asinsspiedienu (tas ir zems vai paaugstināts) saistītas patoloģijas;
- aknu vai nieru darbības traucējumi;
- transplantāta reakcijas pret saimnieku pazīmes vai simptomi. Tas notiek tad, kad transplantētās šūnas uzbrūk Jūsu organismam, izraisot tādus simptomus kā izsitumi, slikta dūša, vemšana, caureja un asiņaini izkārnījumi.

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums (vai ja par kaut ko neesat pārliecināts), pirms CARVYKTI ievadīšanas konsultējieties ar ārstu.

## **Testi un pārbaudes**

**Pirms ievadīt CARVYKTI, ārsts:**

- pārbaudīs asins šūnu skaitu Jūsu asinīs;
- pārbaudīs Jūsu plaušas, sirdi un asinsspiedienu;
- Jūs izmeklēs attiecībā uz infekciju un pirms CARVYKTI ievadīšanas to izārstēs;
- pārbaudīs, vai Jūsu vēzis progresē;
- Jūs izmeklēs attiecībā uz B hepatītu, C hepatītu un HIV infekciju;
- pārbaudīs, vai pēdējās sešās nedēļās esat vakcinēts vai plānojat vakcinēties dažos nākamajos mēnešos.

**Pēc CARVYKTI ievadīšanas ārsts:**

- regulāri pārbaudīs Jūsu asinis, jo var samazināties asins šūnu skaits un citu asiņu sastāvdaļu daudzums.

Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums ir drudzis, drebuļi vai jebkādas citas infekcijas pazīmes vai simptomi, ja jūtaties noguris vai ja Jums ir asiņošana vai rodas zilumi.

## **Nopietnas blakusparādības, kurām jāpievērš uzmanība**

Var rasties nopietnas blakusparādības, par kurām Jums nekavējoties jāinformē ārsts vai medmāsa, un kuru dēļ Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska palīdzība. Skatīt 4. punktā "Nopietnas blakusparādības".

## **Bērni un pusaudži**

CARVYKTI nedrīkst lietot bērniem un jauniešiem līdz 18 gadu vecumam, jo šo zāļu lietošana minētajā vecuma grupā nav pētīta, un nav zināms vai šajā grupā tā ir droša un efektīva.

## **Citas zāles un CARVYKTI**

Pirms Jums tiek ievadīts CARVYKTI, pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši svarīgi izstāstīt ārstam vai medmāsai, ja lietojat:

- zāles, kas novājina imūno sistēmu, piemēram, kortikosteroīdus.

Šādas zāles var traucēt CARVYKTI iedarbību.

## **Vakcīnas un CARVYKTI**

Jums nedrīkst ievadīt noteiktas vakcīnas, ko sauc par dzīvajām vakcīnām:

- sešas nedēļas, pirms saņemsiet īsu ķīmijterapijas kursu (to sauc par limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju), lai sagatavotu Jūsu organismu CARVYKTI šūnu saņemšanai;
- pēc ārstēšanas ar CARVYKTI, kamēr atlabst Jūsu imūnā sistēma.

Ja Jums ir nepieciešama kāda vakcinācija, konsultējieties ar savu ārstu.

## **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu.

- Tas nepieciešams tādēļ, ka nav zināma CARVYKTI ietekme uz grūtniecēm un sievietēm, kas baro ar krūti.
- CARVYKTI var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam vai ar krūti barotam zīdainim.

Ja pēc ārstēšanas ar CARVYKTI Jums iestājas grūtniecība vai šķiet, ka varētu būt iestājusies grūtniecība, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas Jums būs nepieciešams grūtniecības tests. CARVYKTI drīkst ievadīt tikai tad, ja grūtniecības testa rezultāts ir negatīvs.

Ja esat ārstēta ar CARVYKTI, Jums par nākotnē plānotām grūtniecībām jākonsultējas ar savu ārstu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

CARVYKTI var ļoti izteikti ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, izraisot blakusparādības, kas Jums rada

- noguruma sajūtu,
- līdzsvara un koordinācijas traucējumus un (vai)
- apjukuma, vājuma vai reiboņa sajūtu.

Vismaz astoņas nedēļas pēc CARVYKTI ievadīšanas un tad, ja šādi simptomi atjaunojas, nevadiet transportlīdzekli un nestrādājiet ar instrumentiem vai iekārtām.

### **CARVYKTI satur dimetilsulfoksīdu (DMSO) un kanamicīnu**

Šīs zāles satur DMSO (sasaldētu šūnu konservantu) un var saturēt aminoglikozīdu grupas antibiotiskas vielas kanamicīna zīmes. Abas šīs vielas dažkārt var izraisīt alerģiskas reakcijas. Ārsts Jūs kontrolēs, vai nerodas iespējamās alerģiskas reakcijas pazīmes.

## **3. Kā tiek ievadīts CARVYKTI**

CARVYKTI vienmēr ievadīs veselības aprūpes speciālists, un tas notiks specializētā ārstēšanas centrā.

### **CARVYKTI iegūšana no Jūsu paša asiņu šūnām**

CARVYKTI tiek iegūts no Jūsu paša leukocītiem. Šo zāļu iegūšanai tiks paņemtas Jūsu asiņu šūnas.

- Ārsts caur vēnā ievadītu katetru paņems noteiktu daudzumu Jūsu asiņu.
- No Jūsu asinīm tiks izdalītas noteiktas formas leukocīti, bet pārējās asinis tiks ievadītas atpakaļ Jūsu vēnā. Šis process tiek saukts par “leikoferēzi”.
- Process ilgst 3–6 stundas un var būt jāatkārto.
- Jūsu leukocīti tiks nosūtīti uz ražošanas centru, kur tie tiks pārveidoti, lai iegūtu CARVYKTI. Šis process aizņem aptuveni četras nedēļas.
- CARVYKTI iegūšanas laikā Jūs saņemsiet citas zāles multiplās mielomas ārstēšanai, lai tā nesaasinātos.

### **Zāles, kas tiek ievadītas pirms ārstēšanas ar CARVYKTI**

**Dažas dienas pirms** CARVYKTI ievadīšanas Jūs saņemsiet “limfocītu skaitu samazinošu terapiju” organisma sagatavošanai CARVYKTI saņemšanai. Šāda terapija Jūsu asinīs samazina leukocītu skaitu, lai pēc atgriešanās Jūsu organismā varētu savairoties CARVYKTI sastāvā esošie ģenētiski modificētie leukocīti.

**30–60 minūtes pirms** CARVYKTI ievadīšanas Jums var ievadīt citas zāles. Tās var būt:

- antihistamīna līdzekļi alerģisku reakciju novēršanai, piemēram, difenhidramīns;
- pretvājuma līdzekļi, piemēram, paracetamols.

Ārsts vai medmāsa rūpīgi pārbaudīs, vai ārstēšanai izmantojamais CARVYKTI ir iegūts no Jūsu paša leukocītiem.

## Kā Jums tiks ievadīts CARVYKTI

CARVYKTI ir vienreizējas lietošanas zāles, un tās Jums vairs neievadīs.

- Ārsts vai medmāsa Jums izdarīs vienu CARVYKTI pilienuveida injekciju vēnā. To sauc par intravenozu infūziju un parasti tā ilgst ne ilgāk par 60 minūtēm.

CARVYKTI satur ģenētiski modificētus Jūsu paša leikocītus.

- Jūsu veselības aprūpes speciālists, kurš rīkojas ar CARVYKTI, izmantos atbilstošus piesardzības pasākumus infekcijas slimību pārnesšanas profilaksei.
- Viņš arī ievēros vietējās vadlīnijas, lai saņirtu un iznīcinātu visus materiālus, kas bijuši saskarē ar CARVYKTI.

## Pēc CARVYKTI ievadīšanas

- Iepļānoji vismaz četras nedēļas atrasties tās slimnīcas tuvumā, kurā Jums ir ievadīts CARVYKTI.
  - Vismaz 14 dienas pēc CARVYKTI ievadīšanas Jums katru dienu būs jāatgriežas slimnīcā. Tas nepieciešams tādēļ, lai ārsts varētu pārbaudīt, vai Jūsu zāles iedarbojas, un lai novērstu iespējamās blakusparādības. Ja Jums radīsies nopietnas blakusparādības, Jums var būt jāpaliek slimnīcā, līdz tiks panākta to kontrole un Jūs varēsiet droši atstāt slimnīcu.
  - Ja Jums ir jāzīlā kāda vizīte, nekavējoties piezvaniet savam ārstam vai uz specializēto ārstēšanas centru, lai vienotos par citu vizītes laiku.
- Jūs lūgs uz vismaz 15 gadiem iekļauties reģistrā, lai būtu iespējams uzraudzīt Jūsu veselības stāvokli un labāk saprast CARVYKTI ilgtermiņa ietekmi.
- CARVYKTI klātbūtnes dēļ Jūsu asinīs daži komerciāli pieejamie HIV testi var uzrādīt viltus pozitīvu rezultātu, lai gan esat HIV negatīvs.
- Pēc CARVYKTI ievadīšanas Jūs nedrīkstat būt par asiņu, orgānu, audu vai šūnu donoru.

## 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. CARVYKTI var izraisīt nopietnas vai dzīvībai bīstamas blakusparādības.

### Nopietnas blakusparādības

Ja Jums rodas kāda no tālākminētajām nopietnajām blakusparādībām, kas var būt smagas un pat letālas, nekavējoties lūdziet medicīnisku palīdzību.

- Nopietna imūnā reakcija, kas pazīstama kā citokīnu atbrīvošanās sindroms jeb CRS. Tālāk ir minētas dažas tā pazīmes.

**Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- drebuļi, drudzis (ar ķermeņa temperatūru 38 °C vai augstāku);
- ātra sirdsdarbība, apgrūtināta elpošana;
- zems asinsspiediens, kas var izraisīt reiboni vai neskaidru sajūtu galvā.

- Ietekme uz nervu sistēmu. Tās simptomi var rasties vairākas dienas vai nedēļas pēc infūzijas un sākumā var būt grūti pamanāmi. Daži no šiem simptomiem var būt pazīmes, kas liecina par nopietnu imūnreakciju, kuras nosaukums ir “imūno efektoršūnu izraisītas neiroloģiskas toksicitātes sindroms” jeb ICANS, vai pazīmes un simptomi, kas liecina par parkinsonismu.

**Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- apjukums;
- uzmanības spējas vājināšanās, orientācijas traucējumi, trauksme, atmiņas zudums;
- runas traucējumi vai neskaidra runa;
- palēninātas kustības, rokraksta izmaiņas.

**Bieži** (var rasties ne vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- koordinācijas s zudums, kas ietekmē kustības un ķermeņa līdzsvaru;
- grūtības lasīt, rakstīt un saprast vārdus;
- personības izmaiņas, kas var izpausties kā mazrunība, intereses trūkums par notiekošo un mīmikas pavājināšanās.

- CARVYKTI var paaugstināt dzīvībai bīstamu infekciju risku, kas var izraisīt nāvi.

Ja pamanāt kādu no iepriekšminētajām blakusparādībām, nekavējoties lūdziet medicīnisku palīdzību.

### **Citas blakusparādības**

Tālāk ir aprakstītas citas blakusparādības. Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas kāda no šādām blakusparādībām.

**Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- deguna, deguna blakusdobumu vai rīkles infekcija (saaukstēšanās);
- bakteriāla infekcija;
- klepus, elpas trūkums;
- galvassāpes;
- sāpes, arī muskuļu un locītavu sāpes;
- sāpes vēderā;
- organisma uzkrātā šķidruma izraisīta tūska;
- ļoti izteikta noguruma sajūta;
- slikta dūša, samazināta ēstgriba, aizcietējums, vemšana, caureja;
- kustību traucējumi, arī muskuļu spazmas, muskuļu sasprindzinājums;
- nervu bojājums, kas var izraisīt tirpšanu, nejutīguma sajūtu, sāpes vai sāpju sajūtas zudumu;
- zems antivielu (imūnglobulīnu) līmenis asinīs, kā dēļ ir iespējamās infekcijas;
- zems skābekļa līmenis asinīs, kas izraisa elpas trūkumu, klepu, galvassāpes un apjukumu;
- paaugstināts asinsspiediens;
- analīžu rezultātu novirzes, kas norāda, ka:
  - asinīs ir mazs leikocītu (tai skaitā neitrofilo leikocītu un limfocītu skaits), kas var būt kopā ar infekciju un drudzi;
  - mazs trombocītu (šūnu, kas palīdz asinīm sarecēt) un eritrocītu skaits asinīs;
  - asinīs ir zems kalcija, nātrija, kālija, magnija un (vai) fosfātu līmenis;
  - asinīs ir zems albumīnu (noteikta veidu olbaltumvielu) līmenis;
  - asinīs ir zems fibrinogēna (noteiktas olbaltumvielas) līmenis, tādēļ ir apgrūtināta asiņu recekļu veidošanās;
  - asinīs ir paaugstināts olbaltumvielas feritīna līmenis;
  - asinīs ir paaugstināts enzīmu sārmainās fosfatāzes, laktātdehidrogenāzes, gamma glutamiltransferāzes un transamināžu līmenis.

**Bieži** (var rasties ne vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- pneimonija (plaušu infekcija);
- vīrusu infekcija;
- sēnīšu infekcija;
- smaga visa ķermeņa infekcija (sepsis);
- herpes vīrusa, ko sauc par citomegalovīrusu, infekcija;
- nieru mazspēja;
- sirdsdarbības traucējumi;
- asiņošana, kas var būt smaga;
- nopietna imūna reakcija, kas skar asiņu šūnas un var izraisīt aknu un liesas palielināšanos un ko sauc par hemofagocītisku limfohistiocitozi;
- muskuļu trīce;
- miega traucējumi;
- viegls nervu bojājumu izraisīts muskuļu vājums;

- izteikts apjukums;
- plaukstu un pēdu tirpšana, nejutīgums un sāpes, apgrūtināta staigāšana, kāju un (vai) roku vājums un apgrūtināta elpošana;
- sejas nejutīgums, grūtības kustināt sejas un acu muskuļus;
- augsts bilirubīna līmenis asinīs;
- asins receklis;
- ādas izsitumi;
- paaugstināts olbaltumvielas C reaktīvā proteīna līmenis asinīs, kas var norādīt uz infekciju vai iekaisumu.

Ja Jums rodas kāda no iepriekšminētajām blakusparādībām, nekavējoties informējiet par to ārstu vai medmāsu. Nemēģiniet pats ar citām zālēm novērst šos simptomus.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt CARVYKTI**

Turpmāk norādītā informācija ir paredzēta tikai ārstiem.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz tvertnes un infūzijas maisa etiķetes pēc apzīmējuma “EXP”.

Līdz atkausēšanai pirms lietošanas uzglabāt sasaldētu šķidrā slāpekļa tvaiku fāzē ( $\leq -120\text{ °C}$  temperatūrā).

Nesasaldēt atkārtoti.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko CARVYKTI satur**

Aktīvā viela ir ciltakabtagēna autoleicels.

Katrā CARVYKTI infūzijas maisā ir ciltakabtagēna autoleicela šūnu dispersija, kas satur  $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$  kriokonservējošā šķīdumā suspendētu CAR pozitīvu dzīvotspējīgu T šūnu.

Infūzijas maisā ir 30 vai 70 ml dispersijas infūzijai.

Citas sastāvdaļas ir sasaldētu šūnu konservēšanas šķīdums Cryostor CS5 (skatīt 2. punktu “CARVYKTI satur DMSO un kanamicīnu”).

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas cilvēka šūnas.

### **CARVYKTI ārējais izskats un iepakojums**

CARVYKTI ir bezkrāsaina līdz balta dispersija infūzijai ar baltu, dzeltenu vai sārtu nokrāsu. Tās tilpums ir 30 ml vai 70 ml, un tā tiek piegādāta attiecīgi 50 ml vai 250 ml tilpuma infūzijas maisos, kas pa vienam iepakoti alumīnija kriokasetēs.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Beļģija

**Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tālruņa Nr.: +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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**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)**

Tel: +44 1 494 567 444  
medinfo@its.jnj.com

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG**

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

CARVYKTI nedrīkst apstarot, jo tā šīs zāles var inaktivēt.

**Pirms rīkošanās ar šīm zālēm vai to ievadīšanas laikā jāievēro piesardzība**

Iestādes telpās CARVYKTI jāpārvieta noslēgtās, neplīstošās un pret noplūdēm drošās tvertnēs.

Šīs zāles satur cilvēka asiņu šūnas. Ar CARVYKTI strādājošiem veselības aprūpes speciālistiem jāveic piemēroti piesardzības pasākumi (jāvalkā cimdus, aizsargtērps un acu aizsardzības līdzekļi), lai nepieļautu infekcijas slimību izplatīšanās iespējamību.



Pirms maisa satura atkausēšanas infūzijai CARVYKTI nepārtraukti jāatrodas  $\leq -120$  °C temperatūrā.

#### Sagatavošana pirms ievadīšanas

Obligāti jāaskaņo CARVYKTI atkausēšanas un infūzijas laiks. Infūzijas laiks jāapstiprina jau iepriekš, un atkausēšanas uzsākšanas laiks jāpielāgo tā, lai CARVYKTI infūzijai būtu sagatavots tad, kad ir sagatavots pacients. Pēc atkausēšanas šīs zāles nekavējoties jāievada, un infūzija jāpabeidz 2,5 stundu laikā.

- Pirms CARVYKTI sagatavošanas jāapstiprina pacienta identitāte, salīdzinot pacienta identitātes datus ar tiem pacienta identifikācijas datiem, kas norādīti uz CARVYKTI kriokasetes un Sērijas informācijas lapā. CARVYKTI infūzijas maisu nedrīkst izņemt no kriokasetes, ja informācija uz pacientam specifiskās etiķetes neatbilst paredzētā pacienta datiem.
- Pēc pacienta identitātes apstiprināšanas CARVYKTI infūzijas maiss jāizņem no kriokasetes.
- Pirms atkausēšanas jāpārbauda infūzijas maisa neskartība, piemēram, plīsumi vai plaisas. Neievadīt, ja maiss ir bojāts. Šādā gadījumā jāsaazinās ar **Janssen-Cilag International NV**.

#### Atkausēšana

- Pirms atkausēšanas infūzijas maiss jāieliek noslēdzamā plastmasas maisā.
- CARVYKTI jāatkausē  $37$  °C  $\pm$   $2$  °C temperatūrā ūdens vannā vai sausās atkausēšanas ierīcē, līdz infūzijas maisā vairs nav redzams ledus. Laiks no atkausēšanas uzsākšanas līdz pabeigšanai nedrīkst būt ilgāks par 15 minūtēm.
- Infūzijas maiss jāizņem no noslēdzamā plastmasas maisa un jānoslauka sauss. Infūzijas maisa saturs uzmanīgi jāsamaisa, lai izkliedētu šūnu kopas. Ja joprojām ir redzamas šūnu kopas, jāturpina uzmanīgi maisīt maisa saturu. Sīkas šūnu kopas jāizkliedē, manuāli uzmanīgi maisot. Pirms infūzijas nedrīkst CARVYKTI pārfiltrēt citā traukā, skalot, centrifugēt un/vai vēlreiz suspendēt jaunā vidē.
- Šīs zāles pēc atkausēšanas nedrīkst vēlreiz sasaldēt vai uzglabāt ledusskapī.

#### Ievadīšana

- CARVYKTI ir paredzēts tikai vienreizējai autologai lietošanai.
- Pirms infūzijas un atlabšanas periodā jānodrošina tocilizumaba un izmantojama neatliekamās palīdzības aprīkojuma pieejamība. Izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas ir norādīts Eiropas Zāļu aģentūras piegādes pārtraukumu katalogā (*European Medicines Agency shortage catalogue*), nodrošiniet, lai terapijas centrā būtu pieejami tocilizumabam alternatīvi līdzekļi CRS ārstēšanai.
- Jāapstiprina pacienta identitāte, salīdzinot pacienta identifikācijas datus ar identifikācijas datiem, kas norādīti uz CARVYKTI infūzijas maisa un Sērijas informācijas lapā. CARVYKTI infūziju nedrīkst ievadīt, ja dati uz pacientam specifiskās etiķetes neatbilst paredzētā pacienta identifikācijas datiem.
- Pēc atkausēšanas viss CARVYKTI maisa saturs 2,5 stundu laikā istabas temperatūrā ( $20$  °C –  $25$  °C) jāievada intravenozas infūzijas veidā, izmantojot infūzijas sistēmu, kas aprīkota ar filtru. Parasti infūzija aizņem mazāk par 60 minūtēm.
- **NEDRĪKST** izmantot leikocītus aizturošu filtru.
- CARVYKTI infūzijas laikā uzmanīgi jāmaisā maisa saturs, lai izkliedētu šūnu kopas.
- Kad infūzijas veidā ir ievadīts viss zāļu maisa saturs, visa ievadīšanas sistēma, arī tās filtrs, jāizskalo ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu, ka ir ievadītas pilnīgi visas zāles.

#### Piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanā

Ar neizlietotajām zālēm un visiem materiāliem, kas bijuši saskarē ar CARVYKTI (cietie un šķidrie atkritumi), jārīkojas un tie jāiznīcina kā iespējami infekciozi atkritumi atbilstoši vietējām vadlīnijām par rīcību ar cilvēka izcelsmes materiālu.

Pasākumi nejaušas iedarbības gadījumā

Nejaušas iedarbības gadījumā, jāievēro vietējās vadlīnijas par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiālu. Darba virsmas un materiāli, kas nonākuši iespējamā saskarē ar CARVYKTI, jānotīra ar piemērotu dezinfekcijas līdzekli.