ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CARVYKTI $3,2 \times 10^6$ - 1×10^8 komórek, dyspersja do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

CARVYKTI (cyltakabtagen autoleucel) jest genetycznie zmodyfikowanym produktem, opartym na komórkach autologicznych, zawierającym limfocyty T transdukowane *ex vivo* za pomocą niekompetentnego replikacyjnie wektora lentiwirusowego, kodującego chimeryczny receptor antygenowy (ang. *chimeric antigen receptor, CAR*), przeciwko antygenowi dojrzewania komórek B (ang. *B cell maturation antigen*, BCMA), składający się z dwóch przeciwciał jednodomenowych, połączonych z domeną kostymulacyjną 4-1BB i domenami sygnalizacyjnymi CD3-zeta.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każdy, przeznaczony dla konkretnego pacjenta worek infuzyjny produktu CARVYKTI, zawiera cyltakabtagen autoleucel w stężeniu zależnym od serii autologicznych limfocytów T, genetycznie zmodyfikowanych w celu ekspresji chimerycznego receptora antygenowego anty-BCMA (CAR-dodatnie żywotne limfocyty T) (patrz punkt 4.2). Produkt leczniczy jest pakowany w jeden worek do infuzji, zawierający komórkową dyspersję $3,2 \times 10^6$ do 1×10^8 CAR-dodatnich żywych limfocytów T, zawieszonych w roztworze kriokonserwującym do infuzji.

Worek infuzyjny zawiera 30 ml lub 70 ml dyspersji do infuzji.

Skład komórkowy i ostateczna liczba komórek zależą od masy ciała pacjenta i różnią się pomiędzy seriami pochodzącymi od poszczególnych pacjentów. Oprócz limfocytów T mogą być obecne komórki naturalnej cytotoksyczności (ang. *natural killer, NK*).

Informacje ilościowe dotyczące produktu leczniczego, w tym całkowitą liczbę żywotnch komórek, objętość dyspersji i całkowitą liczbę komórek CAR+ na worek i dostarczaną dawkę, przedstawiono w Karcie Informacyjnej Serii dołączonej do krio-kasety używanej do transportu produktu CARVYKTI.

<u>Substancje pomocnicze o znanym działaniu</u>
Każda dawka produktu CARVYKTI zawiera 0,05 ml dimetylosulfotlenku (DMSO) na ml oraz pozostałości kanamycyny (patrz punkt 4.4).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do infuzji.
Dyspersja bezbarwna do białej, włącznie z odcieniami bieli, żółci i różu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

CARVYKTI jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano co najmniej jedną wcześniejszą terapię, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia i są oporni na leczenie lenalidomidem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt CARVYKTI należy podawać wyłącznie w kwalifikowanym ośrodku leczniczym.
Leczenie należy rozpocząć i prowadzić pod nadzorem pracownika ochrony zdrowia posiadającego doświadczenie w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego i przeszkolonego w zakresie podawania i leczenia pacjentów z zastosowaniem produktu CARVYKTI.
Przed rozpoczęciem infuzji specjalistyczny ośrodek leczniczy musi posiadać: co najmniej jedną dawkę tocilizumabu do zastosowania w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome, CRS*), z dostępnością dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin po podaniu każdej poprzedniej dawki (patrz punkt 4.4). W wyjątkowych przypadkach, gdy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu niedoborów Europejskiej Agencji Leków, przed infuzją muszą być dostępne odpowiednie alternatywne środki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.
Sprzęt ratunkowy musi być dostępny przed infuzją i w okresie rekonwalescencji.

<u>Dawkowanie</u>

<u>CARVYKTI jest przeznaczony do stosowania autologicznego (patrz punkt 4.4).</u>

Leczenie składa się z pojedynczej dawki do infuzji, zawierającej dyspersję CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T w jednym worku infuzyjnym.
Dawka docelowa wynosi 0,75 x 10^6 CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T na kg masy ciała (nie wiecej niż 1 x 10^8 CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T).

Pacjenci o masie ciała 100 kg i mniejszej: 0,5 - 1 x 10^6 CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T na kg masy ciała.
Pacjenci o masie ciała powyżej 100 kg: 0,5 - 1 x 10^8 CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T (niezależnie od masy ciała).

Dodatkowe informacje dotyczące dawki znajdują się w załączonej Karcie Informacyjnej Serii.

Terapia pomostowa
Przed infuzją CARVYKTI należy rozważyć zastosowanie terapii pomostowej, zgodnie z wyborem lekarza prowadzącego, w celu zmniejszenia obciążenia nowotworem lub stabilizacji choroby (patrz punkt 4.4).

Leczenie wstępne (schemat chemioterapii limfodeplecyjnej)
Schemat chemioterapii limfodeplecyjnej musi zostać opóźniony, jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie działania niepożądane poprzedzających terapii pomostowych (w tym klinicznie istotne czynne zakażenie, kardiotoksyczność i toksyczność płucna) (patrz punkt 5.1).
Dostępność produktu CARVYKTI należy potwierdzić przed rozpoczęciem schematu chemioterapii limfodeplecyjnej.
Schemat chemioterapii limfodeplecyjnej, złożony z cyklofosfamidu 300 mg/m^2 podawanego dożylnie i fludarabiny 30 mg/m^2 podawanej dożylnie, należy podawać codziennie przez 3 dni. Infuzję produktu CARVYKTI należy podawać po 5 do 7 dniach od rozpoczęcia limfodeplecji. Jeśli ustąpienie toksyczności, spowodowanej schematem chemioterapii limfodeplecyjnej do stopnia 1. lub niższego trwa dłużej niż 14 dni, co powoduje opóźnienia w dawkowaniu produktu CARVYKTI, schemat

chemioterapii limfodeplecyjnej należy podać ponownie po upływie co najmniej 21 dni od podania pierwszej dawki pierwszego schematu chemioterapii limfodeplecyjnej.
Informacje na temat modyfikacji dawek cyklofosfamidu i fludarabiny znajdują się w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

Premedykacja
Następujące leki przed infuzją powinny być podawane wszystkim pacjentom na 30 do 60 minut przed infuzją CARVYKTI:

- Lek przeciwgorączkowy (paracetamol doustnie lub dożylnie w dawce 650 do 1000 mg).
- Lek przeciwhistaminowy (difenhydramina doustnie lub dożylnie w dawce 25 do 50 mg lub odpowiednik).

Należy unikać profilaktycznego stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów, ponieważ mogą one zaburzać działanie produktu CARVYKTI.

Szczególne grupy pacjentów
Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku ≥65 lat.

Pacjenci zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)
Obecnie brak doświadczeń z wytwarzaniem produktu CARVYKTI dla pacjentów z zakażeniem wirusem HIV, czynnym zakażeniem wirusem HBV ani czynnym zakażeniem wirusem HCV. Przed pobraniem komórek w celu wytworzenia produktu leczniczego należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku zakażenia wirusem HBV, HCV i HIV oraz innymi czynnikami zakaźnymi.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego CARVYKTI u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.
Dane nie są dostępne.

Sposób podawania
CARVYKTI jest przeznaczony wyłącznie do podania dożylnego.

NIE stosować filtra usuwającego leukocyty.

Przygotowanie produktu CARVYKTI do infuzji
Przed infuzją i w okresie rekonwalescencji należy zapewnić dostępność tocilizumabu lub innego alternatywnego leczenia (w wyjątkowych sytuacjach kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu braku wymienionego w wykazie niedoborów leków Europejskiej Agencji Leków) oraz wyposażenia ratunkowego.

Przed infuzją należy potwierdzić, że tożsamość pacjenta jest zgodna z danymi identyfikacyjnymi pacjenta znajdującymi się na krio-kasecie CARVYKTI, worku infuzyjnym i w Karcie Informacyjnej Serii (patrz punkt 4.4).

Produktu leczniczego nie wolno rozmrażać do czasu, gdy będzie gotowy do użycia. Należy skoordynować czas rozmrażania i infuzji produktu CARVYKTI; czas infuzji należy potwierdzić z wyprzedzeniem, a czas rozpoczęcia rozmrażania należy dostosować tak, aby produkt CARVYKTI był dostępny do infuzji, gdy pacjent jest gotowy. Produkt leczniczy należy podawać natychmiast po rozmrożeniu, a infuzję należy zakończyć w ciągu 2,5 godziny od rozmrożenia.

Instrukcja dotycząca przygotowania, podawania, środków, jakie należy podjąć w razie przypadkowej ekspozycji oraz utylizacji produktu leczniczego CARVYKTI, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej i terapii wspomagającej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność
Należy przestrzegać wymogów dotyczących identyfikowalności produktów leczniczych stosowanych w zaawansowanych terapiach komórkowych. W celu zapewnienia identyfikowalności nazwę produktu leczniczego, numer serii oraz imię i nazwisko pacjenta przyjmującego produkt należy przechowywać przez 30 lat od upłynięcia terminu ważności produktu leczniczego.

Ogólne
Zastosowanie autologiczne
Produkt CARVYKTI jest przeznaczony wyłącznie do zastosowania autologicznego i w żadnym wypadku nie może być podawany innym pacjentom. Nie wolno podawać produktu CARVYKTI, jeżeli informacje na etykietach produktu i w Karcie Informacyjnej Serii nie odpowiadają tożsamości pacjenta.

Ocena kliniczna przed infuzją produktu CARVYKTI
Należy opóźnić podanie infuzji produktu CARVYKTI w przypadku występowania u pacjenta któregokolwiek z poniższych stanów:

- klinicznie istotne czynne zakażenie lub choroby zapalne,
- toksyczność niehematologiczna stopnia ≥3 po podaniu schematu chemioterapii limfodeplecyjnej z cyklofosfamidem i fludarabiną, z wyjątkiem nudności, wymiotów, biegunki lub zaparć stopnia 3. Infuzję produktu CARVYKTI należy opóźnić do czasu ustąpienia tych zdarzeń do stopnia ≤1,
- czynna choroba przeszczep-przeciw-gospodarzowi.

Pacjenci z czynną lub występującą w przeszłości istotną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub z nieprawidłową czynnością nerek, wątroby, płuc lub serca, są prawdopodobnie bardziej podatni na konsekwencje opisanych poniżej działań niepożądanych i wymagają szczególnej uwagi.
Brak doświadczeń dotyczących stosowania produktu CARVYKTI u pacjentów z zajęciem OUN przez szpiczaka lub innymi współistniejącymi, istotnymi klinicznie chorobami OUN.
Nieznana jest skuteczność/bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego CARVYKTI u pacjentów, u których wcześniej stosowano inne metody leczenia anty-BCMA.
Dostępne są ograniczone dane dotyczące skuteczności/bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego CARVYKTI u pacjentów ponownie leczonych.

Szybko postępująca choroba
Rozważając pacjentów do leczenia produktem CARVYKTI, lekarze powinni ocenić wpływ szybko postępującej choroby na możliwości pacjentów do otrzymania infuzji CAR-T. Niektórzy pacjenci mogą nie uzyskać korzyści z leczenia produktem CARVYKTI ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko przedwczesnego zgonu w przypadku szybkiego postępu choroby podczas terapii pomostowej.

Monitorowanie po infuzji
Pacjenci powinni być monitorowani codziennie przez 14 dni po infuzji produktu CARVYKTI w specjalistycznym ośrodku klinicznym, a następnie okresowo przez dodatkowe 2 tygodnie po infuzji produktu CARVYKTI, pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zespółu uwalniania cytokin, (ang. *Cytokine Release Syndrome*, CRS), zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych (patrz punkt 4.4).
Pacjentów należy poinstruować, aby pozostawali w pobliżu specjalistycznego ośrodka klinicznego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.

Zespół uwalniania cytokin (CRS)
Po infuzji produktu CARVYKTI może wystąpić zespół uwalniania cytokin, w tym reakcje ze skutkiem śmiertelnym lub zagrażające życiu.

U prawie wszystkich pacjentów wystąpił CRS po infuzji produktu CARVYKTI, przy czym większość z nich była stopnia 1. lub 2. (patrz punkt 4.8). Mediana czasu od infuzji produktu CARVYKTI (dzień 1.) do wystąpienia CRS wynosiła 7 dni (zakres: od 1 do 23 dni). U około 83% pacjentów początek CRS wystąpił po 3. dniu od otrzymania infuzji produktu CARVYKTI.

W prawie wszystkich przypadkach czas trwania CRS wynosił od 1 do 18 dni (mediana 4 dni). U 89% pacjentów czas trwania CRS wyniósł ≤7 dni.

Objawami klinicznymi CRS mogą być między innymi: gorączka (z dreszczami lub bez dreszczy), dreszcze, niedociśnienie, niedotlenienie i zwiększona aktywność enzymów wątrobowych. Potencjalnie zagrażającymi życiu powikłaniami CRS mogą być zaburzenia czynności serca, toksyczność neurologiczna i limfohistiocytoza hemofagocytarna (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis,* HLH). Pacjenci, u których wystąpi HLH, mogą mieć zwiększone ryzyko ciężkiego krwawienia. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych tych zdarzeń, w tym gorączki. Czynniki ryzyka wystąpienia ciężkiego CRS to: duże obciążenie nowotworem przed infuzją, czynne zakażenie i wczesne wystąpienie gorączki lub utrzymywanie się gorączki po 24 godzinach leczenia objawowego.

Infuzję produktu CARVYKTI należy opóźnić, jeśli u pacjenta występują niewyeliminowane ciężkie działania niepożądane poprzedzającej terapii limfodeplecyjnej lub pomostowej (w tym kardiotoksyczność i toksyczność płucna), szybka progresja choroby i klinicznie istotne czynne zakażenie (patrz punkt 4.2). Należy zapewnić odpowiednie leczenie profilaktyczne i terapeutyczne zakażeń, a przed rozpoczęciem infuzji produktu CARVYKTI należy zapewnić całkowite ustąpienie wszelkich czynnych zakażeń. Zakażenia mogą również występować jednocześnie z CRS i mogą zwiększać ryzyko zgonu.

Przed rozpoczęciem infuzji musi być dostępna co najmniej jedna dawka tocilizumabu do zastosowania w przypadku wystąpienia CRS. Specjalistyczny ośrodek leczniczy musi mieć dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin po podaniu każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowych przypadkach, gdy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu niedoborów Europejskiej Agencji Leków, ośrodek prowadzący leczenie musi mieć dostęp do odpowiednich środków alternatywnych zamiast tocilizumabu w leczeniu CRS. Pacjenci powinni być monitorowani codziennie przez 14 dni po infuzji produktu CARVYKTI w specjalistycznym ośrodku klinicznym, a następnie okresowo przez dodatkowe 2 tygodnie po infuzji produktu CARVYKTI, pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS.

Pacjentów należy pouczyć, aby natychmiast zgłosili się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów CRS, pacjent powinien zostać natychmiast skierowany do szpitala i należy rozpocząć leczenie podtrzymujące, leczenie tocilizumabem, lub tocilizumabem i kortykosteroidami, zgodnie z tabelą 1. poniżej.

Należy rozważyć ocenę pod kątem HLH u pacjentów z ciężkim lub niereagującym na leczenie CRS. W przypadku pacjentów z dużym obciążeniem nowotworem przed infuzją, wczesnym początkiem gorączki lub utrzymującą się gorączką po 24 godzinach, należy rozważyć wczesne podanie tocilizumabu. Podczas CRS należy unikać stosowania mieloidalnych czynników wzrostu, szczególnie czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów makrofagów (GM-CSF). Należy rozważyć zmniejszenie wyjściowego obciążenia chorobą za pomocą terapii pomostowej, przed infuzją produktu CARVYKTI u pacjentów z dużym obciążeniem nowotworowym (patrz punkt 4.2).

Postępowanie w przypadku zespołu uwalniania cytokin związanego z produktem CARVYKTI
Jeśli podejrzewa się CRS, należy postępować zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w tabeli 1. W razie konieczności należy zastosować leczenie podtrzymujące CRS (w tym, między innymi, leki

przeciwgorączkowe, dożylne podawanie płynów, wazopresory, suplementację tlenem itp.) Należy rozważyć wykonanie badań laboratoryjnych w celu monitorowania rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation*, DIC), parametrów hematologicznych, a także czynności płuc, serca, nerek i wątroby. U pacjentów, u których po wcześniejszym podaniu tocilizumabu i kortykosteroidów występuje CRS wysokiego stopnia i HLH o ciężkim przebiegu lub zagrażające życiu, można rozważyć zastosowanie innych przeciwciał monoklonalnych, skierowanych przeciwko cytokinom (np. anty-IL1 i (lub) anty-TNFα) lub terapii ukierunkowanej na zmniejszenie i eliminację komórek CAR-T.

Jeśli podejrzewa się współistniejącą toksyczność neurologiczną podczas CRS, należy podać:

- Kortykosteroidy, zgodnie z bardziej intensywną interwencją na podstawie ocen CRS i toksyczności neurologicznej w tabeli 1 i 2,
- Tocilizumab, zgodnie z oceną CRS w tabeli 1,
- Leki przeciwdrgawkowe, zgodnie z toksycznością neurologiczną w tabeli 2.

Tabela 1: Wskazówki dotyczące klasyfikacji i postępowania z CRS

Stopień CRS[a]	**Tocilizumab[b]**	**Kortykosteroidy[f]**
Stopień 1. Temperatura ≥38°C[c]	Można rozważyć zastosowanie tocilizumabu w dawce 8 mg/kg dożylnie (*iv.*) w ciągu 1 godziny (nie więcej niż 800 mg).	N/A
Stopień 2. Objawy wymagają umiarkowanej interwencji i reagują na nią. Temperatura ≥38°C[c] z: hipotensją nie wymagającą wazopresorów, i (lub),	Podać tocilizumab 8 mg/kg i*v.* w ciągu 1 godziny (nie więcej niż 800 mg). Powtarzać podawanie tocilizumabu co 8 godzin w razie konieczności, jeśli pacjent nie reaguje na płyny dożylne do 1 litra, lub zwiększenie ilości tlenu uzupełniającego.	Należy rozważyć podanie metyloprednizolonu w dawce 1 mg/kg dożylnie (*iv.*) dwa razy na dobę lub deksametazonu (np. 10 mg *iv.* co 6 godzin).
hipoksją wymagającą podania tlenu przez kaniulę lub przedmuchiwanie, lub, toksycznością narządową stopnia 2.	W przypadku braku poprawy w ciągu 24 godzin lub szybkiej progresji, należy powtórzyć podanie tocilizumabu i zwiększyć dawkę deksametazonu (20 mg *iv*. co 6 do 12 godzin). Po podaniu 2 dawek tocilizumabu należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków antycytokinowych.[d] Nie należy stosować więcej niż 3 dawek tocilizumabu w ciągu 24 godzin lub łącznie 4 dawek.	
Stopień 3. Objawy wymagają intensywnej interwencji i reagują na nią. Temperatura ≥38°C[c] z:	Jak dla stopnia 2.	Podać metyloprednizolon 1 mg/kg *iv*. dwa razy na dobę lub deksametazon (np. 10 mg *iv*. co 6 godzin).

hipotensją wymagającą jednego wazopresora z lub bez wazopresyny, i (lub), hipoksją wymagającą podania tlenu przez kaniulę nosową o wysokim przepływie, maskę twarzową, maskę bez rebrathera lub maskę Venturiego, lub, toksycznością narządową stopnia 3. lub hipertransaminazemią stopnia 4.	W przypadku braku poprawy w ciągu 24 godzin lub szybkiej progresji, należy powtórzyć podawanie tocilizumabu i zwiększyć dawkę deksametazonu (20 mg *iv*. co 6 do 12 godzin). W przypadku braku poprawy w ciągu 24 godzin lub utrzymującej się szybkiej progresji, należy przejść na metyloprednizolon 2 mg/kg *iv*. co 12 godzin. Po 2 dawkach tocilizumabu należy rozważyć alternatywne leki antycytokinowe.[d] Nie należy stosować więcej niż 3 dawek tocilizumabu w ciągu 24 godzin lub łącznie 4 dawek.	
Stopień 4. Objawy zagrażające życiu. Wymagania dotyczące zastosowania wspomagania oddechowego, ciągłej hemodializy żylno-żylnej (CVVHD). Temperatura ≥38°C[c] z: hipotensją wymagającą stosowania wielu wazopresorów (z wyłączeniem wazopresyny), i (lub), hipoksją wymagającą dodatniego ciśnienia (np. CPAP, BiPAP, intubacji i wentylacji mechanicznej), lub, toksycznością narządową stopnia 4. (z wyłączeniem hipertransaminazemii**).**	Jak dla stopnia 2.	Podawać deksametazon 20 mg *iv*. co 6 godzin.
	Po 2 dawkach tocilizumabu należy rozważyć alternatywne leki antycytokinowe[d]. Nie należy stosować więcej niż 3 dawek tocilizumabu w ciągu 24 godzin lub łącznie 4 dawek. Jeśli w ciągu 24 godzin nie nastąpi poprawa, należy rozważyć podanie metyloprednizolonu (1-2 g dożylnie, w razie konieczności powtarzać co 24 godziny; zmniejszać dawkę zgodnie ze wskazaniami klinicznymi) lub innych leków immunosupresyjnych (np. inne terapie przeciwko komórkom T).	

[a] Na podstawie systemu klasyfikacji ASTCT 2019 (Lee i wsp., 2019), zmodyfikowanego w celu uwzględnienia toksyczności narządowej.

[b] Szczegółowe informacje można znaleźć w ChPL tocilizumabu. Należy rozważyć alternatywne środki (patrz punkt 4.2. i 4.4).

[c] Przypisane do CRS. Gorączka może nie zawsze występować jednocześnie z niedociśnieniem lub niedotlenieniem, ponieważ może być maskowana przez działania takie jak stosowanie leków przeciwgorączkowych lub terapii antycytokinowej (np. tocilizumab lub steroidy). Brak gorączki nie ma wpływu na decyzję o postępowaniu w CRS. W tym przypadku postępowanie w CRS jest podyktowane hipotensją i (lub) hipoksją oraz cięższym objawem, którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie.

[d] Przeciwciała monoklonalne skierowane na cytokiny (na przykład anty-IL1, takie jak anakinra) można rozważyć w oparciu o praktykę instytucjonalną w przypadku CRS bez odpowiedzi.

[e] Kaniula nosowa o małym przepływie to ≤6 l/min; kaniula nosowa o dużym przepływie to >6 l/min.

[f] Kontynuować stosowanie kortykosteroidów do czasu, gdy zdarzenie ma stopień 1. lub mniejszy; zmniejszyć dawkę steroidów, jeśli całkowity czas ekspozycji na kortykosteroidy jest dłuższy niż 3 dni.

Toksyczne działania na układ nerwowy

Toksyczne działania na układ nerwowy występują często po leczeniu produktem CARVYKTI i mogą powodować zgon lub zagrażać życiu (patrz punkt 4.8). Toksyczne działania neurlogiczne obejmowały ICANS, toksyczność ruchową i neurokognitywną (ang. *movement and neurocognitive toxicity*, MNT) z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi parkinsonizmu, zespół Guillaina-Barrégo, neuropatie obwodowe i porażenia nerwów czaszkowych. Pacjentów należy poinformować o objawach

przedmiotowych i podmiotowych toksyczności neurologicznych oraz o opóźnionym charakterze wystąpienia niektórych z tych działań. Pacjentów należy poinstruować, aby w przypadku wystąpienia w dowolnym momencie objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności neurologicznych natychmiast zgłosili się do lekarza w celu przeprowadzenia dalszej oceny i postępowania.

Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)
U pacjentów otrzymujących produkt CARVYKTI może wystąpić, powodujący zgon lub zagrażający życiu, zespół ICANS po zakończeniu leczenia produktem CARVYKTI, w tym przed wystąpieniem CRS, jednocześnie z CRS, po ustąpieniu CRS lub przy braku CRS. Objawy obejmowały afazję, spowolnioną mowę, dysgrafię, encefalopatię, obniżony poziom świadomości i stan splątania.

Należy rozważyć zmniejszenie wyjściowego obciążenia chorobą za pomocą terapii pomostowej przed infuzją produktu CARVYKTI u pacjentów z dużym obciążeniem nowotworowym, co może zmniejszyć ryzyko wystąpienia toksyczności neurologicznej (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych ICANS przez cztery tygodnie po infuzji. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów ICANS, pacjent powinien zostać natychmiast skierowany do szpitala i należy wdrożyć leczenie wspomagające, jak wskazano w tabeli 2 poniżej. Wczesne wykrycie i intensywne leczenie CRS lub ICANS może być ważne dla zapobieżenia wystąpieniu lub pogorszeniu toksyczności neurologicznej. Należy kontynuować monitorowanie pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności neurologicznej po wyzdrowieniu z CRS i (lub) ICANS.

Postępowanie w przypadku toksycznego działania na układ nerwowy związanego z produktem CARVYKTI
W przypadku wystąpienia pierwszych objawów toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, należy rozważyć ocenę neurologiczną. Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych.
W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu objawów toksyczności neurologicznej należy zapewnić intensywną opiekę i leczenie wspomagające.

Jeśli podejrzewa się współistniejący CRS podczas zdarzenia toksyczności neurologicznej, należy podać:
- Kortykosteroidy, zgodnie z bardziej intensywną interwencją na podstawie stopnia CRS i toksyczności neurologicznej w tabeli 1 i 2,
- Tocilizumab, zgodnie z oceną CRS w tabeli 1,
- Leki przeciwdrgawkowe, zgodnie z toksycznością neurologiczną w tabeli 2.

Tabela 2: Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku ICANS

Stopień ICANS[a]	Kortykosteroidy
Stopień 1 Wynik ICE 7-9[b] lub obniżony poziom świadomości: budzi się spontanicznie.	Rozważyć deksametazon[c] 10 mg dożylnie co 6 do 12 godzin przez 2 do 3 dni. Rozważyć podanie leków przeciwpadaczkowych bez działania sedatywnego (np. lewetyracetam) w celu profilaktyki napadów.
Stopień 2. Wynik ICE -3-6[b] lub obniżony poziom świadomości: budzi się na wydawany głos	Podawać deksametazon[c] 10 mg dożylnie co 6 godzin przez 2-3 dni lub dłużej w przypadku utrzymujących się objawów. Należy rozważyć zmniejszenie dawki steroidów, jeśli całkowity czas ekspozycji na kortykosteroidy jest dłuższy niż 3 dni. Rozważyć podanie leków przeciwpadaczkowych bez działania sedatywnego (np. lewetyracetam) w celu profilaktyki napadów.
Stopień 3. Wynik ICE -0-2[b] (Jeśli wynik ICE wynosi 0, ale pacjent jest pobudzony (np. przytomny z afazją globalną) i zdolny do przeprowadzenia oceny) lub obniżony poziom świadomości: budzi się tylko na bodziec dotykowy, lub drgawki, albo: dowolny napad kliniczny, ogniskowy lub uogólniony, który szybko ustępuje, lub napady bezdrgawkowe w EEG, które ustępują po interwencji, lub podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe (ICP): ogniskowy/lokalny obrzęk w badaniu neuroobrazowym[d].	Podawać deksametazon[c] w dawce 10 mg-20 mg dożylnie co 6 godzin. W przypadku braku poprawy po 48 godzinach lub pogorszenia toksyczności neurologicznej, zwiększyć dawkę deksametazonu[c] do co najmniej 20 mg dożylnie co 6 godzin; zmniejszać w ciągu 7 dni, LUB zwiększyć dawkę do dużej dawki metyloprednizolonu (1 g/dobę, w razie potrzeby powtarzać co 24 godziny; zmniejszać według wskazań klinicznych). Należy rozważyć zastosowanie leków przeciwpadaczkowych bez działania sedatywnego (np. lewetyracetam) w profilaktyce napadów.

Stopień 4. Wynik ICE -0[b] (Pacjent jest nieprzytomny i nie jest w stanie przeprowadzić oceny ICE) lub obniżony poziom świadomości: pacjent jest niepobudzony lub wymaga energicznych lub powtarzających się bodźców dotykowych w celu pobudzenia, lub osłupienie lub śpiączka, lub drgawki, albo: zagrażający życiu, przedłużający się napad (>5 min), lub powtarzające się napady kliniczne lub elektryczne bez powrotu do poziomu wyjściowego pomiędzy nimi, lub zaburzenia ruchowe[e]: głębokie ogniskowe osłabienie ruchowe, takie jak hemipareza lub parapareza, lub podwyższone ICP/obrzęk mózgu, z takimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak: rozproszony obrzęk mózgu w badaniach neuroobrazowych, lub postawa decerebralna lub dekortykalna, lub porażenie nerwu czaszkowego VI, lub obrzęk brodawkowaty, lub triada Cushinga	Podawać deksametazon[c] 10 mg-20 mg dożylnie co 6 godzin. W przypadku braku poprawy po 24 godzinach lub nasileniu toksyczności neurologicznej, należy eskalować do metyloprednizolonu w dużej dawce (1-2 g/dobę, w razie konieczności powtarzane co 24 godziny; zmniejszać według wskazań klinicznych). Należy rozważyć zastosowanie leków przeciwdrgawkowych bez działania sedatywnego (np. lewetyracetam) w celu profilaktyki drgawek. W przypadku podejrzenia podwyższonego ICP/obrzęku mózgu należy rozważyć hiperwentylację i leczenie hiperosmolarne. Podać metyloprednizolon w dużej dawce (1-2 g/dobę, w razie konieczności powtarzać co 24 godziny; zmniejszać w zależności od wskazań klinicznych) i rozważyć konsultację neurologiczną i (lub) neurochirurgiczną.

EEG=Elektroencefalogram; ICE=Encefalopatia związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego.
Uwaga: Stopień ICANS i postępowanie określa się na podstawie najcięższego zdarzenia (wynik ICE, poziom świadomości, drgawki, zaburzenia ruchowe, podwyższone ICP/obrzęk mózgu), którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie.

[a] ASTCT 2019 criteria for grading Neurologic Toxicity (Lee i wsp., 2019).

[b] Jeśli pacjent jest pobudzony i zdolny do wykonania oceny encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi (Immune Effector Cell-associated Encephalopathy, ICE), należy ocenić jak w tabeli 3 poniżej.

[c] Wszystkie odniesienia do podawania deksametazonu dotyczą deksametazonu lub jego odpowiednika.

[d] Krwotok wewnątrzczaszkowy z towarzyszącym obrzękiem lub bez niego nie jest uważany za cechę neurotoksyczności i jest wyłączony z klasyfikacji ICANS. Może być oceniany zgodnie z CTCAE v5.0.

[e] Drżenie i mioklonie związane z terapiami komórkami efektorowymi mogą być oceniane zgodnie z CTCAE v5.0, ale nie mają wpływu na klasyfikację ICANS.

Tabela 3: Ocena encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICE)

Narzędzie do oceny encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICE)[a]	
	Punkty
Orientacja: Orientuje się co do roku, miesiąca, miasta, szpitala	4
Nazewnictwo: Nazwij 3 przedmioty (np. wskaż na zegar, długopis, guzik)	3
Wykonywanie poleceń: (np. „pokaż mi 2 palce” lub „Zamknij oczy i wystaw język”)	1
Umiejętność pisania: Umiejętność pisania standardowego zdania	1
Uwaga: Liczy wstecz od 100 przez dziesięć	1

[a] Punktacja ICE:

- Punktacja 10: Brak upośledzenia
- Punktacja 7-9: Stopień 1 ICANS

- Punktacja 3-6: Stopień 2 ICANS
- Punktacja 0-2: Stopień 3 ICANS
- Punktacja 0: pacjent nie jest przytomny i nie jest w stanie wykonać oceny ICE: Stopień 4 ICANS

Toksyczność ruchowa i neurokognitywna z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi parkinsonizmu
W badaniach produktu CARVYKTI zgłaszano toksyczność neurologiczną ruchową i neurokognitywną z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi parkinsonizmu. Obserwowano zespół objawów o zmiennym początku, obejmujący więcej niż jedną domenę objawów, w tym: ruchowe (np. mikrografia, drżenie, bradykinezja, sztywność, pochylona postawa ciała, chód chwiejny), poznawcze (np, utrata pamięci, zaburzenia uwagi, dezorientacja) i zmiany osobowości (np. zmniejszona ekspresja twarzy, płytki afekt, maskowate twarze, apatia), często o subtelnym początku (np. mikrografia, płytki afekt), które u niektórych pacjentów postępowały do niezdolności do pracy lub samoopieki. U większości tych pacjentów występowało połączenie dwóch lub więcej czynników, takich jak: duże obciążenie nowotworem na początku (komórki plazmatyczne szpiku kostnego ≥80% lub obecność w surowicy białka M ≥5 g/dl lub wolnych lekkich łańcuchów w surowicy ≥5000 mg/l), wcześniejsze CRS stopnia 2. lub wyższego, wcześniejsze ICANS oraz wysoka ekspansja i trwałość komórek CAR-T. Leczenie lewodopą/karbidopą (n=4), nie było skuteczne w poprawie symptomatologii u tych pacjentów.

Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych parkinsonizmu, których początek może być opóźniony, i leczyć za pomocą środków opieki wspomagającej.

Zespół Guillain-Barré
Zespół Guillain-Barré (GBS) był zgłaszany po leczeniu produktem CARVYKTI. Zgłaszane objawy obejmują objawy zgodne z wariantem Millera-Fishera GBS, osłabienie ruchowe, zaburzenia mowy i zapalenie wielokorzeniowo-nerwowe (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować pod kątem GBS. Pacjentów z neuropatią obwodową należy oceniać pod kątem GBS. Należy rozważyć leczenie immunoglobuliną podawaną dożylnie (IVIG) oraz eskalację do plazmaferezy, w zależności od nasilenia toksyczności.

Neuropatia obwodowa
W badaniach produktu CARVYKTI zgłaszano występowanie neuropatii obwodowej, w tym czuciowej, ruchowej lub czuciowo-ruchowej.

Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych neuropatii obwodowej. Należy rozważyć zastosowanie krótkotrwałego leczenia kortykosteroidami o działaniu ogólnym, w zależności od nasilenia i postępu objawów.

Porażenie nerwów czaszkowych
W badaniach produktu CARVYKTI zgłaszano występowanie porażenia siódmego, trzeciego, piątego i szóstego nerwu czaszkowego, niektóre z nich były obustronne, nasilenie porażenia nerwu czaszkowego po uzyskaniu poprawy oraz występowanie neuropatii obwodowej u pacjentów z porażeniem nerwu czaszkowego.

Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych porażenia nerwów czaszkowych. Należy rozważyć zastosowanie krótkotrwałej terapii kortykosteroidami, w zależności od nasilenia i progresji objawów.

<u>Przedłużająca się i nawracająca cytopenia</u>
U pacjentów mogą występować cytopenie przez kilka tygodni po chemioterapii limfodeplecyjnej i infuzji produktu CARVYKTI i należy wtedy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi. W badaniach produktu CARVYKTI u prawie wszystkich pacjentów wystąpiło jedno lub więcej działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. związanych z cytopenią. U większości pacjentów mediana czasu od infuzji do pierwszego wystąpienia cytopenii stopnia 3. lub 4. wynosiła mniej niż dwa tygodnie, a większość pacjentów powróciła do stopnia 2. lub niższego do 30. dnia (patrz punkt 4.8).

Należy kontrolować morfologię krwi przed i po infuzji produktu CARVYKTI. W przypadku trombocytopenii należy rozważyć zastosowanie leczenia wspomagającego z przetoczeniem krwi. Przedłużająca się neutropenia jest związana ze zwiększonym ryzykiem zakażeń. Mieloidalne czynniki wzrostu, szczególnie GM-CSF, mogą potencjalnie pogorszyć objawy CRS i nie są zalecane w ciągu pierwszych 3 tygodni po podaniu produktu CARVYKTI lub do czasu ustąpienia CRS.

Ciężkie zakażenia i gorączka neutropeniczna
U pacjentów po infuzji produktu CARVYKTI występowały ciężkie zakażenia, w tym zakażenia zagrażające życiu lub zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).
Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem CARVYKTI i odpowiednio leczeni. Profilaktyczne leki przeciw drobnoustrojom powinny być podawane zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Wiadomo, że zakażenia komplikują przebieg i postępowanie w przypadku współistniejącego CRS. U pacjentów z istotnym klinicznie czynnym zakażeniem nie należy rozpoczynać leczenia produktem CARVYKTI do czasu opanowania zakażenia.

W przypadku wystąpienia neutropenii gorączkowej należy ocenić zakażenie i odpowiednio je leczyć, stosując antybiotyki o szerokim spektrum działania, płyny i inne środki podtrzymujące, zgodnie ze wskazaniami medycznymi.

U pacjentów leczonych produktem CARVYKTI może występować zwiększone ryzyko ciężkich/prowadzących do zgonu zakażeń COVID-19. Należy doradzić pacjentom, jak ważne jest stosowanie środków zapobiegawczych.

Reaktywacja wirusa
U pacjentów leczonych produktami leczniczymi skierowanymi przeciwko komórkom B może wystąpić reaktywacja HBV, w niektórych przypadkach prowadząca do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu.

Obecnie brak doświadczeń dotyczących wytwarzania produktu CARVYKTI u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność wirusa HIV, aktywnego wirusa HBV lub aktywnego wirusa HCV. Przed pobraniem komórek do wytwarzania należy wykonać badania przesiewowe w kierunku HBV, HCV i HIV oraz innych czynników zakaźnych (patrz punkt 4.2).

Wśród leczonych produktem CARVYKTI pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali inne leki o działaniu immunosupresyjnym, występowały przypadki reaktywacji zakażenia wirusem Johna Cunninghama (JC), prowadzące do postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PWL). Notowano przypadki zakończone zgonem.

Hipogammaglobulinemia
U pacjentów otrzymujących produkt CARVYKTI może wystąpić hipogammaglobulinemia.

Należy kontrolować stężenie immunoglobulin po zakończeniu leczenia produktem CARVYKTI; IVIG należy podawać w przypadku IgG <400 mg/dl. Postępować zgodnie ze standardowymi wytycznymi, w tym stosować profilaktykę antybiotykową lub przeciwwirusową i monitorować pod kątem zakażeń.

Zapalenie jelit o podłożu immunologicznym
U pacjentów może wystąpić zapalenie jelit o podłożu immunologicznym, które może się rozwinąć kilka miesięcy po podaniu infuzji produktu CARVYKTI. Niektóre przypadki mogą być oporne na leczenie kortykosteroidami, w związku z czym konieczne może być rozważenie innego leczenia. Obserwowano przypadki perforacji przewodu pokarmowego, w tym zakończone zgonem.

Wtórne nowotwory złośliwe w tym pochodzenia szpikowego i z limfocytów T
U pacjentów leczonych produktem CARVYKTI może dojść do rozwoju wtórnych nowotworów złośliwych. Po terapii hematologicznych nowotworów złośliwych z użyciem leków CAR T-cell ukierunkowanych na antygen BCMA lub CD19, w tym produktu CARVYKTI, zgłaszano występowanie nowotworów złośliwych z limfocytów T. Nowotwory złośliwe z limfocytów T, w tym nowotwory CAR dodatnie, notowano w ciągu kilku tygodni do kilku lat po podaniu leków CAR T-cell ukierunkowanych na CD19 lub BCMA. Występowały przypadki śmiertelne.

Pacjenci powinni być monitorowani przez całe życie pod kątem wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych. W przypadku wystąpienia wtórnego nowotworu złośliwego, należy skontaktować się z przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego w celu dokonania zgłoszenia oraz uzyskania wskazówek dotyczących pobrania próbek od pacjenta do badania pod kątem nowotworu wtórnego pochodzenia T-limfocytowego. W przypadku pacjentów zakażonych wirusem HIV należy skontaktować się z przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego w celu przeprowadzenia badań nowotworów wtórnych, w tym tych pochodzenia innego niż T-limfocytowego.

Po infuzji produktu CARVYKTI u pacjentów występował zespół mielodysplastyczny (ang. *myelodysplastic syndrome*, MDS) i ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), w tym przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

Zakłócenia wyników badań wirusologicznych
Ze względu na ograniczone i krótkie odcinki identycznej informacji genetycznej pomiędzy wektorem lentiwirusowym stosowanym do wytwarzania produktu CARVYKTI oraz HIV, niektóre testy na obecność kwasu nukleinowego HIV (NAT) mogą dawać fałszywie dodatnie wyniki.

Oddawanie krwi, narządów, tkanek i komórek
Pacjenci leczeni produktem CARVYKTI nie powinni oddawać krwi, narządów, tkanek i komórek do przeszczepień. Informacje te znajdują się w Karcie Informacyjnej Pacjenta, którą należy przekazać pacjentowi.

Nadwrażliwość
Podczas infuzji produktu CARVYKTI mogą wystąpić reakcje alergiczne. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, mogą wystąpić w związku z zawartością dimetylosulfotlenku (DMSO) lub pozostałości kanamycyny w produkcie CARVYKTI. Pacjentów należy uważnie monitorować przez 2 godziny po infuzji pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej reakcji. Należy niezwłocznie podjąć leczenie i odpowiednio leczyć pacjentów w zależności od ciężkości reakcji nadwrażliwości.

Długoterminowa obserwacja
Oczekuje się, że pacjenci zapiszą się do rejestru i będą obserwowani w celu lepszego zrozumienia długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności CARVYKTI.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych produktu CARVYKTI.

Nie badano szczegółowo jednoczesnego stosowania środków, o których wiadomo, że hamują czynność limfocytów T. Nie badano jednoczesnego podawania środków, o których wiadomo, że pobudzają czynność limfocytów T, a skutki ich działania nie są znane.

Niektórzy pacjenci w badaniach klinicznych produktu leczniczego CARVYKTI wymagali leczenia CRS za pomocą tocilizumabu, kortykosteroidów i anakinry. Po podaniu tocilizumabu nadal dochodzi do ekspansji i utrzymywania się produktu CARVYKTI. W badaniu MMY2001 pacjenci leczeni tocilizumabem (n=68) mieli, odpowiednio, o 81% i 72% większe C_{max} i AUC_{0-28d} produktu CARVYKTI w porównaniu z pacjentami (n=29), którzy nie otrzymywali tocilizumabu. Pacjenci, którzy otrzymywali kortykosteroidy (n=28) mieli, odpowiednio, o 75% i 112% większe C_{max} i AUC_{0-}

$_{28d}$ w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymywali kortykosteroidów (n=69). Ponadto, pacjenci, którzy otrzymywali anakinrę (n=20) mieli, odpowiednio, o 41% i 72% większe C_{max} i $AUC_{0-28d,}$ w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymywali anakinry (n=77). W badaniu MMY3002 wyniki dotyczące tocilizumabu i kortykosteroidów były zgodne z wynikami badania MMY2001.

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje
Nie badano bezpieczeństwa uodporniania za pomocą szczepionek zawierających żywe wirusy podczas leczenia produktem CARVYKTI lub po jego zakończeniu. Zapobiegawczo, nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy przez co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej, podczas leczenia produktem CARVYKTI i do czasu powrotu odporności po leczeniu produktem CARVYKTI.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Stan ciąży u kobiet w wieku rozrodczym należy sprawdzić przed rozpoczęciem leczenia produktem CARVYKTI.
Brak wystarczających danych dotyczących narażenia, aby przedstawić zalecenia dotyczące czasu trwania antykoncepcji po zakończeniu leczenia produktem CARVYKTI.

W badaniach klinicznych pacjentkom w wieku rozrodczym zalecano stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji, a pacjentom płci męskiej z partnerkami w wieku rozrodczym lub których partnerki były w ciąży, zalecano stosowanie barierowej metody antykoncepcji do jednego roku po otrzymaniu produktu CARVYKTI.

Informacje na temat konieczności stosowania antykoncepcji u pacjentek otrzymujących chemioterapię limfodeplecyjną, patrz informacja dotycząca stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej.

Ciąża
Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu CARVYKTI u kobiet w ciąży.
Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu CARVYKTI na reprodukcję i rozwój. Nie wiadomo, czy produkt CARVYKTI może przenikać do płodu i działać toksycznie na płód.

Z tego względu nie zaleca się produktu CARVYKTI kobietom w ciąży lub kobietom w wieku rozrodczym niestosującym antykoncepcji. Kobiety w ciąży należy poinformować o możliwości wystąpienia ryzyka dla płodu. Ciążę po leczeniu produktem CARVYKTI należy omówić z lekarzem.

U kobiet w ciąży, które otrzymywały produkt CARVYKTI, może wystąpić hipogammaglobulinemia. Należy rozważyć ocenę stężenia immunoglobulin u noworodków matek leczonych produktem CARVYKTI.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy CARVYKTI przenika do mleka ludzkiego. Kobiety karmiące piersią należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla niemowlęcia karmionego piersią.
Po podaniu produktu CARVYKTI decyzję o rozważeniu karmienia piersią należy omówić z lekarzem.

Płodność
Brak danych dotyczących wpływu CARVYKTI na płodność. Wpływ CARVYKTI na płodność samców i samic nie był oceniany w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

CARVYKTI ma duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Ze względu na możliwość wystąpienia zdarzeń neurologicznych, pacjenci otrzymujący produkt CARVYKTI są narażeni na ryzyko wystąpienia zaburzeń świadomości lub koordynacji w ciągu 8 tygodni po infuzji produktu CARVYKTI (patrz punkt 4.4). Pacjentom należy zalecić powstrzymanie

się od prowadzenia pojazdów i wykonywania niebezpiecznych zawodów lub czynności, takich jak: obsługa ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn w tym początkowym okresie oraz w przypadku ponownego wystąpienia jakichkolwiek objawów neurologicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Bezpieczeństwo stosowania produktu CARVYKTI oceniano u 396 dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którym podawano produkt CARVYKTI w trzech otwartych badaniach klinicznych: Badanie MMY2001 (N=106), które obejmowało pacjentów z głównej kohorty fazy 1b/2 (Stany Zjednoczone; n=97,) i dodatkowej kohorty (Japonia; n=9), Badanie fazy 2. MMY2003 (n=94) i badanie fazy 3 MMY3002 (n=196). Pacjenci, którzy ukończyli badanie MMY2001, MMY2003 lub MMY3002 kwalifikują się do udziału w oddzielnym, długoterminowym badaniu obserwacyjnym (MMY4002).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi produktu CARVYKTI (≥20%) były: neutropenia (90%), gorączka (85%), CRS (83%), małopłytkowość (60%), niedokrwistość (60%), ból mięśniowo-szkieletowy (40%), limfopenia (38%), zmęczenie (35%), leukopenia (34%), niedociśnienie (34%), hipogammaglobulinemia (33%), biegunka (32%), zakażenie górnych dróg oddechowych (32%), podwyższenie aktywności aminotransferaz (26%), ból głowy (25%), nudności (23%) i kaszel (22%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 44% pacjentów; ciężkimi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u ≥2% pacjentów były: CRS (11%), zapalenie płuc (9%), posocznica (5%), zakażenie wirusowe (5%), neutropenia (4%), porażenie nerwów czaszkowych (4%), ICANS (4%), encefalopatia (3%), zakażenie górnych dróg oddechowych (3%), zakażenia bakteryjne (2%), zapalenie żołądka i jelit (2%), gorączka neutropeniczna (2%), małopłytkowość (2%), limfohistiocytoza hemofagocytarna (2%), zaburzenia ruchowe (2%), duszność (2%), biegunka (2%) i niewydolność nerek (2%).

Najczęstszymi (≥5%) niehematologicznymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥3 były: zwiększenie aktywności aminotransferaz (11%), zapalenie płuc (11%), gorączka neutropeniczna (8%), posocznica (7%), gorączka (7%), zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (6%), niedociśnienie (6%), zakażenie bakteryjne (5%) i hipogammaglobulinemia (5%).

Najczęstszymi (≥20%) nieprawidłowościami hematologicznymi stopnia ≥3 były: neutropenia (89%), małopłytkowość (45%), niedokrwistość (44%), limfopenia (36%) i leukopenia (33%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Tabela 4 zawiera podsumowanie działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących produkt CARVYKTI.
W obrębie każdej grupy układów i narządów, działania niepożądane są uszeregowane według częstości. W obrębie każdej kategorii częstości, jeżeli jest to istotne, działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającej się ciężkości, stosując następującą konwencję: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4: Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem CARVYKTI

Klasyfikacja układów i narządów	**Kategoria częstości**	**Działanie niepożądane**	**Częstość występowania (%)**	
			Wszystkie stopnie	**stopień ≥3**
Zakażenia i zarażenia	Bardzo często	Zakażenie bakteryjne[*#]	14	5
		Zakażenie górnych dróg oddechowych[*]	32	2
		Zakażenie wirusowe[*]	19	4
		Zapalenie płuc[*#]	14	11
	Często	Posocznica[1#]	9	7

		Zapalenie żołądka i jelit[2]	6	1
		Zakażenie dróg moczowych[3]	5	2
		Zakażenie grzybicze[*]	3	<1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Wtórny nowotwór złośliwy pochodzenia szpikowego[#]	4	4
	Niezbyt często	Wtórny nowotwór złośliwy z limfocytów T	1	1
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Bardzo często	Neutropenia[*]	90	89
		Trombocytopenia	60	45
		Niedokrwistość[4]	60	44
		Leukopenia	34	33
		Limfopenia[*]	38	36
		Koagulopatia[5]	12	3
	Często	Gorączka neutropeniczna	8	8
		Limfocytoza	3	1
Zaburzenia układu odpornościowego	Bardzo często	Hipogammaglobulinemia[*]	33	5
		Zespół uwalniania cytokin[#]	83	4
	Często	Limfohistiocytoza hemofagocytarna[#]	3	2
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hipokalcemia	16	3
		Hipofosfatemia	17	4
		Zmniejszony apetyt	16	1
		Hipokaliemia	17	2
		Hipoalbuminemia	11	<1
		Hiponatremia	10	2
		Hipomagnezemia	12	<1
		Hiperferrytynemia[6]	10	2
Zaburzenia psychiczne	Często	Delirium[7]	3	<1
		Zmiany osobowości[8]	3	1
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Encefalopatia[9#]	14	3
		Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego[#]	11	2
		Zaburzenia funkcji motorycznych[10]	13	2
		Zawroty głowy[*]	13	1
		Ból głowy	25	0
		Zaburzenia snu[11]	10	1
	Często	Afazja[12]	5	<1
	Niezbyt często	Porażenia nerwów czaszkowych[13]	7	1
		Niedowłady[14]	1	<1
		Ataksja[15]	4	<1
		Drżenie[*]	5	<1
		Neurotoksyczność[#]	1	1
		Neuropatia obwodowa[16]	7	1
		Zespół Guillain-Barre	<1	<1
Zaburzenia serca	Bardzo często	Tachykardia[*]	14	1
	Często	Zaburzenia rytmu serca[17]	4	2

Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Niedociśnienie*	34	6
		Nadciśnienie	11	4
		Krwotok[18#]	11	2
	Często	Zakrzepica*	4	1
		Zespół przesączania włośniczkowego	1	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Hipoksja*	13	4
		Duszność[19#]	14	3
		Kaszel*	22	0
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Bardzo często	Biegunka[20]	32	3
		Nudności	23	<1
		Wymioty	12	0
		Zaparcia	15	0
	Często	Ból brzucha*	9	0
		Zapalenie jelit o podłożu immunologicznym		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hiperbilirubinemia	3	1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka*	9	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy*	40	3
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Często	Niewydolność nerek[21]	7	4
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka	85	7
		Zmęczenie*	35	4
		Dreszcze	15	0
		Obrzęk[22]	16	1
		Ból*	11	1
Badania	Bardzo często	Podwyższenie aktywności aminotransferaz*	26	11
		Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	10	6
	Często	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego	7	1
		Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	8	3

Działania niepożądane są zgłaszane przy użyciu MedDRA wersja 26.1

[#] W tym skutek (skutki) śmiertelne.

[*] Na podstawie terminu zbiorczego.

[1] Posocznica, w tym bakteriemia, posocznica bakteryjna, posocznica wywołana przez *Candida*, bakteriemia związana z urządzeniem, bakteriemia enterokokowa, posocznica enterokokowa, posocznica wywołana przez *Haemophilus*, posocznica neutropeniczna, bakteriemia *Pseudomonas*, posocznica wywołana przez bakterie *Pseudomonas*, posocznica, wstrząs septyczny, bakteriemia gronkowcowa, posocznica paciorkowcowa, kandydoza układowa i posocznica moczowa.

[2] Zapalenie żołądka i jelit obejmuje bakteryjne zapalenie jelit, zakaźne zapalenie jelit, wirusowe zapalenie jelit, zakażenie enterowirusowe, zapalenie żołądka i jelit, kryptosporydialne zapalenie żołądka i jelit, rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit, salmonellowe zapalenie żołądka i jelit, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, zapalenie żołądka i jelit wywołane przez *Escherichia coli*, zakażenie przewodu pokarmowego i zakażenie jelita grubego.

[3] Zakażenie dróg moczowych obejmuje zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie dróg moczowych wywołane przez pałeczkę okrężnicy, zakażenie dróg moczowych, bakteryjne zakażenie dróg moczowych i wirusowe zakażenie dróg moczowych.

[4] Niedokrwistość obejmuje niedokrwistość, niedokrwistość hipochromiczna, niedokrwistość z niedoboru żelaza i bladość.

[5] Koagulopatia, w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, zmniejszone stężenie fibrynogenu we krwi, nieprawidłowy wynik testu krzepnięcia, wydłużenie czasu krzepnięcia krwi, koagulopatia, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, hipofibrynogenemia,, zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, zwiększenie stężenia protrombiny i wydłużenie czasu protrombinowego.

[6] Hiperferrytynemia obejmuje hiperferrytynemię i zwiększenie stężenia ferrytyny w surowicy.

[7] Delirium, w tym pobudzenie, delirium, dezorientacja, nastrój euforyczny, omamy, drażliwość i niepokój.

[8] Zmiany osobowości w tym chwiejność afektu, apatia, spłycenie afektu, obojętność, zmiana osobowości i zmniejszenie ekspresji twarzy.

[9] Encefalopatia, w tym amnezja, bradyfrenia, zaburzenia funkcji poznawczych, stan splątania, obniżony poziom świadomości, zaburzenia uwagi, encefalopatia, letarg, zaburzenia pamięci, upośledzenie umysłowe, zmiany stanu psychicznego, spowolnienie psychoruchowe, i wolna reakcja na bodźce.

[10] Zaburzenia ruchowe, w tym agrafia, bradykinezja, sztywność typu koła zębatego, zaburzenia koordynacji, dysgrafia, zaburzenia pozapiramidowe, opadnięcie powieki, mikrografia, zaburzenia ruchowe, sztywność mięśni, skurcze mięśni, napięcie mięśni, osłabienie mięśni, mioklonie, parkinsonizm, nieprawidłowa postawa i stereotypie.

[11] Zaburzenia snu obejmują hipersomnię, bezsenność, zaburzenia snu i senność.

[12] Afazja, w tym afazja, dyzartria, powolną mowę i zaburzenia mowy.

[13] Porażenia nerwów czaszkowych obejmują porażenie Bella, porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia nerwu twarzowego, porażenie twarzy, niedowład twarzy, porażenie nerwu III, porażenie nerwu trójdzielnego oraz porażenie nerwu VI.

[14] Niedowłady obejmują niedowłady, hemiparezy, i porażenie nerwu ramiennego.

[15] Ataksja, w tym ataksja, zaburzenia równowagi, dysmetria i zaburzenia chodu.

[16] Neuropatia obwodowa obejmuje neuropatię obwodową, obwodową neuropatię ruchową, obwodową neuropatię czuciowo-ruchową, obwodową neuropatię czuciową i polineuropatię.

[17] Zaburzenia rytmu serca obejmują migotanie i trzepotanie przedsionków, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia, częstoskurcz nadkomorowy, ekstrasystolie komorowe i częstoskurcz komorowy.

[18] Krwotok, w tym krwotok w miejscu cewnika, krwotok mózgowy, krwotok spojówkowy, uraz, krwotok z nosa, uraz oka, krwotok z przewodu pokarmowego, wymioty z krwią, hematochezja, krwiak, krwiomocz, krwioplucie, krwiak w miejscu infuzji, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, uraz jamy ustnej, krwotok po zabiegu, krwotok płucny, krwotok siatkówkowy, krwotok pozaotrzewnowy, krwotok podpajęczynówkowy i krwiak podtwardówkowy.

[19] Duszność, w tym ostra niewydolność oddechowa, duszność, duszność wysiłkowa, niewydolność oddechowa, tachypone i sapanie.

[20] Biegunka obejmuje zapalenie okrężnicy i biegunkę.

[21] Niewydolność nerek, w tym ostre uszkodzenie nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, przewlekła choroba nerek, niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek.

[22] Obrzęk, w tym obrzęk twarzy, zatrzymanie płynów, uogólniony obrzęk, hiperwolemia, obrzęk miejscowy, obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk podniebienia, obrzęk okołooczodołowy, przekrwienie płuc, obrzęk płuc, obrzęk moszny i obrzęk języka.

Spośród 196 pacjentów biorących udział w badaniu MMY3002, u 20 pacjentów z chorobą wyższego ryzyka doszło do wczesnej i szybkiej progresji podczas terapii pomostowej przed infuzją produktu CARVYKTI i otrzymali oni produkt CARVYKTI jako kolejną terapię (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów MNT wystąpiło u jednego pacjenta (5%) i miało łagodne nasilenie (stopień 1. lub 2.). CRS zgłaszano częściej w stopniu 3. i 4. (25%), w tym przypadki CRS powikłane HLH (10%) lub DIC (10%). ICANS zgłaszano z większą częstością (35%) i nasileniem (10%) w przypadku stopnia 3. Pięciu pacjentów zmarło z powodu zdarzeń związanych z produktem CARVYKTI (2 z powodu krwotoku w kontekście HLH lub DIC i 3 z powodu zakażeń).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin
CRS odnotowano u 83% pacjentów (n=330); 79% (n=314) pacjentów miało zdarzenia CRS stopnia 1. lub stopnia 2., 4% (n=15) pacjentów miało zdarzenia CRS stopnia 3. lub stopnia 4., a <1% (n=1) pacjentów miało zdarzenia CRS stopnia 5. Dziewięćdziesiąt osiem procent pacjentów (n=324) wyleczyło się z CRS. Czas trwania CRS wynosił ≤18 dni u wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego, u którego czas trwania CRS wynosił 97 dni i był powikłany wtórnym HLH z następowym zgonem. Do najczęstszych (≥10%) objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z CRS należały: gorączka (82%), niedociśnienie (28%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) (12%) i niedotlenienie (10%). Wskazówki dotyczące monitorowania i postępowania, patrz punkt 4.4.

Toksyczne działania na układ nerwowy
Toksyczne działania na układ nerwowy wystąpiły u 23% pacjentów (n=90); 6% (n=22) pacjentów miało toksyczność neurologiczną stopnia 3. lub 4. i 1% (n=3) pacjentów miało toksyczność neurologiczną stopnia 5 (jeden z powodu ICANS, jeden z powodu toksyczności neurologicznej z trwającym parkinsonizmem i jeden z powodu encefalopatii). Ponadto u jedenastu pacjentów stwierdzono zgon z trwającą toksycznością neurologiczną w chwili śmierci; osiem zgonów było spowodowanych zakażeniem (w tym dwa zgony pacjentów z trwającymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi parkinsonizmu, jak omówiono poniżej) i po jednym zgonie spowodowanym niewydolnością oddechową, zatrzymaniem krążenia i oddechu oraz krwotokiem śródmiąższowym. Wskazówki dotyczące monitorowania i leczenia, patrz punkt 4.4.

Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)
W badaniach zbiorczych (n=396), ICANS wystąpiło u 11% pacjentów (n=45), w tym u 2% (n=8) w stopniu 3. lub 4. i <1% (n=1) w stopniu 5. ICANS. Objawami były afazja, spowolniona mowa, dysgrafia, encefalopatia, obniżony poziom świadomości i stan splątania. Mediana czasu od infuzji produktu CARVYKTI do pierwszego wystąpienia ICANS wynosiła 8 dni (zakres: od 2 do 15 dni, z wyjątkiem 1 pacjenta, u którego początek wystąpił w 26 dniu), a mediana czasu trwania wynosiła 3 dni (zakres: 1 do 29 dni, z wyjątkiem 1 pacjenta, który zmarł w 40 dniu).

Toksyczność ruchowa i neurokognitywna z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi parkinsonizmu
Spośród 90 pacjentów w badaniach zbiorczych (n=396 doświadczających jakiejkolwiek neurotoksyczności, u dziewięciu mężczyzn wystąpiła toksyczność neurologiczna z kilkoma objawami przedmiotowymi i podmiotowymi parkinsonizmu, odrębnymi od ICANS. Maksymalne stopnie toksyczności parkinsonizmu wynosiły: Stopień 1. (n=1), Stopień 2. (n=1), Stopień 3. (n=6). Mediana wystąpienia parkinsonizmu wyniosła 38,0 dni (zakres: 14 do 914 dni) od infuzji produktu CARVYKTI. Jeden pacjent (Stopień 3.) zmarł z powodu toksyczności neurologicznej z trwającym parkinsonizmem 247 dni po podaniu produktu CARVYKTI, a dwóch pacjentów (Stopień 2. i Stopień 3.) z trwającym parkinsonizmem zmarło z powodu zakażeń 162 i 119 dni po podaniu produktu CARVYKTI. U jednego pacjenta (Stopień 3.) objawy ustąpiły. U pozostałych 5 pacjentów objawy parkinsonizmu utrzymywały się do 996 dni po podaniu CARVYKTI. U wszystkich 9 pacjentów występował wcześniejszy CRS (n=1 Stopień 1., n=6 Stopień 2.; n=1 Stopień 3.; n=1 Stopień 4.), natomiast u 6 z 9 pacjentów występował wcześniej ICANS (n=5 Stopień 1; n=1 Stopień 3.).

Zespół Guillain-Barré (ang. Guillain-Barré syndrome, GBS)
W badaniach zbiorczych (n=396) u jednego pacjenta odnotowano wystąpienie GBS po leczeniu produktem CARVYKTI. Chociaż objawy GBS poprawiły się po otrzymaniu leczenia steroidami i IVIG, pacjent zmarł 139 dni po podaniu produktu CARVYKTI z powodu encefalopatii po zapaleniu żołądka i jelit z utrzymującymi się objawami GBS.

Neuropatia obwodowa
W badaniach zbiorczych (n=396), u 28 pacjentów rozwinęła się neuropatia obwodowa, objawiająca się jako neuropatia czuciowa, ruchowa lub czuciowo-ruchowa. Mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 58 dni (zakres: 1 do 914 dni), mediana czasu trwania neuropatii obwodowej

wynosiła 142 dni (zakres: 1 do 1062 dni), obejmując w tym osoby z trwającą neuropatią. Spośród tych 28 pacjentów, u 5 wystąpiła neuropatia obwodowa stopnia 3. lub 4. (która ustąpiła u 1 pacjenta bez zgłaszania leczenia i trwała u pozostałych 4 pacjentów, w tym u jednego pacjenta, u którego nastąpiła poprawa po leczeniu deksametazonem). Spośród pozostałych 23 z neuropatią obwodową ≤ stopnia 2., neuropatia obwodowa ustąpiła bez odnotowanego leczenia u 7 pacjentów i po leczeniu duloksetyną u 3 pacjentów, i trwała u pozostałych 9 pacjentów.

Porażenie nerwów czaszkowych
W badaniach zbiorczych (n=396), u 27 pacjentów wystąpiło porażenie nerwów czaszkowych. Mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 22 dni (zakres: 17 do 101 dni) po infuzji produktu CARVYKTI, a mediana czasu do ustąpienia objawów wynosiła 61 dni (zakres: 1 do 443 dni) od wystąpienia objawów.

Przedłużająca się i nawracająca cytopenia
Przypadki cytopenii stopnia 3. lub 4. w 1. dniu po podaniu leku, które nie ustąpiły do stopnia 2. lub niższego do 30. dnia po infuzji CARVYKTI, obejmowały małopłytkowość (33%), neutropenię (28%), limfopenię (25%) i niedokrwistość (3%). Po 60. dniu po podaniu CARVYKTI, u 23%, 21%, 7% i 4% pacjentów wystąpiła limfopenia, neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość stopnia 3. lub 4. odpowiednio, po początkowym ustąpieniu cytopenii stopnia 3. lub 4.

W tabeli 5 przedstawiono częstość występowania cytopenii stopnia 3. lub 4. występujących po podaniu leku, które nie ustąpiły do stopnia 2. lub niższego, odpowiednio, do dnia 30. i 60.

Tabela 5: Częstość występowania przedłużających się i nawracających cytopenii po leczeniu produktem CARVYKTI (N=396)

	Stopień 3/4 (%) po podaniu dawki w dniu 1.	**Stopień początkowy 3/4 (%), który nie powrócił[a] do ≤stopnia 2 do dnia 30.**	**Stopień początkowy 3/4 (%), który nie powrócił[a] do ≤stopnia 2 do dnia 60.**	**Wystąpienie stopnia 3/4 (%) >60. dnia (po początkowym ustąpieniu[a] stopnia 3/4)**
Trombocytopenia	191 (48%)	132 (33%)	76 (19%)	14 (4%)
Neutropenia	381 (96%)	111 (28%)	44 (11%)	81 (21%)
Limfopenia	394 (99%)	97 (25%)	45 (11%)	91 (23%)
Niedokrwistość	184 (47%)	10 (3%)	10 (3%)	26 (7%)

[a] Wynik laboratoryjny z najgorszym stopniem toksyczności jest użyty dla danego dnia kalendarzowego. Definicja poprawy: muszą być 2 kolejne wyniki w stopniu ≤2 w różnych dniach, jeśli okres poprawy ≤10 dni.
Uwagi: W analizie uwzględniono wyniki badań laboratoryjnych oceniane po dniu 1. do dnia 100 w przypadku badań MMY2001 i MMY2003 lub do dnia 112 w przypadku badania MMY3002, lub początku kolejnej terapii, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
Trombocytopenia: Stopień 3/4 - liczba płytek krwi <50 000 komórek/µl.
Neutropenia: Stopień 3/4 - liczba neutrofilów <1000 komórek/µl.
Limfopenia: Stopień 3/4 - liczba limfocytów $<0,5\times10^9$ komórek/l.
Niedokrwistość: stopień 3. - stężenie hemoglobiny <8 g/dl. stopień 4. nieokreślony w badaniach laboratoryjnych zgodnie z NCI-CTCAE v5.
Wartości procentowe są oparte na liczbie leczonych pacjentów.

Ciężkie zakażenia
Zakażenia wystąpiły u 54% pacjentów (n=213); u 18% pacjentów (n=73) wystąpiły zakażenia stopnia 3. lub 4., a zakażenia zakończone zgonem (zapalenie płuc wywołane przez COVID-19, zapalenie płuc, posocznica, zapalenie okrężnicy wywołane przez *Clostridium difficile*, wstrząs septyczny, aspergiloza oskrzelowo-płucna, posocznica rzekomobłoniasta, posocznica neutropeniczna i ropień płuca) wystąpiły u 4% pacjentów (n=17). Najczęściej zgłaszanymi (≥2%) zakażeniami stopnia 3. lub wyższego były zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 i posocznica. Neutropenię gorączkową zaobserwowano u 6% pacjentów, przy czym u 2% wystąpiła ciężka gorączka neutropeniczna.
Wskazówki dotyczące monitorowania i postępowania, patrz punkt 4.4.

Hipogammaglobulinemia
W badaniach zbiorczych (n=396), hipogammaglobulinemia wystąpiła u 34% pacjentów, przy czym u 5% pacjentów wystąpiła hipogammaglobulinemia stopnia 3. Laboratoryjne stężenia IgG spadły poniżej 500 mg/dl po infuzji u 91% (360/396) pacjentów leczonych produktem CARVYKTI. Hipogammaglobulinemia jako działanie niepożądane lub laboratoryjne stężenie IgG poniżej 500 mg/dl wystąpiła u 92% (364/396) pacjentów po infuzji. Pięćdziesiąt osiem procent pacjentów otrzymało IVIG po CARVYKTI w związku z działaniem niepożądanym lub profilaktyką.Wskazówki dotyczące monitorowania i postępowania, patrz punkt 4.4.

Immunogenność
Immunogenność produktu CARVYKTI została oceniona przy użyciu zwalidowanego testu do wykrywania przeciwciał wiążących CARVYKTI przed podaniem dawki i w wielu punktach czasowych po infuzji. W badaniach zbiorczych (N=363), 23% (83/363) pacjentów z odpowiednimi próbkami było pozytywnych dla przeciwciał anty-CAR związanych z leczeniem. Nie było wyraźnych dowodów wskazujących, że obserwowane przeciwciała anty-CAR mają wpływ na kinetykę początkowej ekspansji i utrzymywania się CARVYKTI, skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych dotyczących objawów lub następstw przedawkowania leku CARVYKTI.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XL05

Mechanizm działania
CARVYKTI to ukierunkowana na BCMA, genetycznie zmodyfikowana autologiczna immunoterapia limfocytami T, która polega na przeprogramowaniu własnych limfocytów T pacjenta za pomocą transgenu kodującego chimeryczny receptor antygenowy (CAR), który identyfikuje i eliminuje komórki wykazujące ekspresję BCMA. BCMA ulega ekspresji przede wszystkim na powierzchni komórek linii B szpiczaka mnogiego, a także komórek B i komórek plazmatycznych w późnym stadium rozwoju. Białko CAR w produkcie CARVYKTI zawiera dwie pojedyncze domeny przeciwciał ukierunkowanych na BCMA, zaprojektowane tak, aby zapewnić wysoką reaktywność przeciwko ludzkiej BCMA, domenę ko-stymulacyjną 4-1BB i cytoplazmatyczną domenę sygnalizacji CD3-zeta (CD3ζ). Po związaniu się z komórkami wykazującymi ekspresję BCMA, CAR promuje aktywację limfocytów T, ekspansję i eliminację komórek docelowych.

Działania farmakodynamiczne
Eksperymenty *in vitro* wykazały, że cytotoksyczność zależna od cyltakabtagenu autoleucelu i uwalnianie cytokin (interferon-gamma, [IFN-γ], czynnik martwicy nowotworów alfa [TNF-α], interleukina [IL]-2) są zależne od BCMA.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

CARTITUDE-1 (Badanie MMY2001)
Badanie MMY2001 było otwartym, jednoramiennym, wieloośrodkowym badaniem fazy 1b/2, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu CARVYKTI w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej 3 linie terapii przeciwszpiczakowych, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało anty-CD38 i u których doszło do progresji choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od ostatniego schematu. Z badania wykluczono pacjentów ze stwierdzoną czynną lub występującą w przeszłości istotną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), w tym szpiczakiem mnogim OUN, pacjentów poddanych wcześniej działaniu innych leków anty-BCMA, pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych w ciągu 6 miesięcy przed aferezą lub z trwającym leczeniem lekami immunosupresyjnymi, z klirensem kreatyniny <40 ml/min, bezwzględnym stężeniem limfocytów <300/µl, aktywnością aminotransferaz wątrobowych >3-krotnie przekraczającą górną granicę normy, frakcją wyrzutową serca <45% lub z czynnym ciężkim zakażeniem.

W sumie 113 pacjentów poddano leukaferezie; dla wszystkich pacjentów wytworzono produkt CARVYKTI. Szesnastu pacjentów nie było leczonych produktem CARVYKTI (n=12 po leukaferezie i n=4 po terapii usuwania limfocytów) z powodu wycofania się pacjenta (n=5), progresji choroby (n=2) lub zgonu (n=9).

Spośród 97 leczonych pacjentów, mediana czasu od dnia po otrzymaniu materiału do leukaferezy w miejscu wytwarzania do dopuszczenia produktu leczniczego do infuzji wynosiła 29 dni (zakres: 23 do 64 dni), a mediana czasu od wstępnej leukaferezy do infuzji CARVYKTI wynosiła 47 dni (zakres: 41 do 167 dni).

Po leukaferezie, a przed podaniem CARVYKTI, 73 z 97 pacjentów (75%) otrzymało terapię pomostową. Najczęściej stosowanymi lekami jako terapie pomostowe (≥20% pacjentów) były: deksametazon: 62 pacjentów (63,9%), bortezomib: 26 pacjentów (26,8%), cyklofosfamid: 22 pacjentów (22,7%) i pomalidomid: 21 pacjentów (21,6%).

CARVYKTI podawano w postaci pojedynczego wlewu dożylnego 5 do 7 dni po rozpoczęciu chemioterapii limfodeplecyjnej (cyklofosfamid 300 mg/m^2 dożylnie codziennie i fludarabina 30 mg/m^2 dożylnie codziennie przez 3 dni). Dziewięćdziesięciu siedmiu pacjentów otrzymało produkt CARVYKTI z medianą dawki 0,71 × 10^6 CAR-dodatnich żywotnch limfocytów T/kg (zakres: 0,51 do 0,95 × 10^6 komórek/kg). Wszyscy pacjenci byli hospitalizowani podczas infuzji CARVYKTI i przez co najmniej 10 dni po niej.

Tabela 6: Podsumowanie cech demograficznych i wyjściowych pacjentów

Zestaw analiz	**Wszyscy poddani leczeniu (N=97)**	**Wszyscy poddani leukaferezie (N=113)**
Wiek (lata)		
Kategoria, n (%)		
<65	62 (64)	70 (62)
65 - 75	27 (28)	34 (30)
>75	8 (8)	9 (8)
Mediana (zakres)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)
Płeć		
Mężczyzna n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Kobieta n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Rasa		
Indianin amerykański lub pochodzący z Alaski	1 (1)	1 (1)
azjatycka	1 (1)	1 (1)
czarna lub afroamerykańska	17 (17,5)	17 (15)

rdzenny Hawajczyk lub inny mieszkaniec wysp Pacyfiku	1 (1)	1 (1)
biała	69 (71)	83 (73,5)
różne	0	0
nie podano	8 (8)	10 (9)
Liczba punktów w skali ECOG przed infuzją n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
Stopień zaawansowania ISS na początku badania n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
Klirens kreatyniny/eGFR (MDRD) (ml/min/1,73m^2 pc.) Mediana (zakres)	88,44 (41,8; 242,9)	73,61 (36,2; 177,8)
Czas od rozpoznania szpiczaka mnogiego do włączenia do badania (w latach) Mediana (zakres)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
Obecność plazmacytomów pozaszpikowych, n (%)		
Tak	13 (13)	NA[a]
Nie	84 (87)	NA[a]
Ryzyko cytogenetyczne w momencie rozpoczęcia badania n (%)		
Ryzyko standardowe	68 (70)	70 (62)
Wysokie ryzyko	23 (24)	28 (25)
Del17p	19 (20)	22 (19,5)
T(4;14)	3 (3)	5 (4)
T(14;16)	2 (2)	3 (3)
Nieznane	6 (6)	15 (13)
Ekspresja BCMA w guzie (%) Mediana (zakres)	80 (20; 98)	80 (20; 98)
Liczba linii wcześniejszych terapii szpiczaka mnogiego Mediana (zakres)	6 (3; 18)	5 (3; 18)
Wcześniejsze leczenie przeciwciałami PI+IMiD+anty-CD38 n (%)	97 (100)	113 (100)
Wcześniejsza autologiczna SCT n (%)	87 (90)	99 (88)
Wcześniejsza allogeniczna SCT n (%)	8 (8)	8 (7)
Oporność na wcześniejszą terapię w którymkolwiek punkcie n (%)	97 (100)	113 (100)
Oporność na PI+IMiD+przeciwciała anty-CD38 n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Oporność na ostatnią linię wcześniejszej terapii n (%)	96 (99)	112 (99)

ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; ISS= International Staging System; PI= inhibitor proteasomu; IMiD= lek immunomodulujący; SCT= przeszczepienie komórek macierzystych; NA= nie dotyczy.

[a] Plazmocyty nie były oceniane przed limfodeplecją.

Wyniki skuteczności opierały się na całkowitym odsetku odpowiedzi na leczenie określonym przez niezależny komitet oceniający przy użyciu kryteriów IMWG (patrz tabela 7).

Tabela 7: Wyniki skuteczności w badaniu MMY2001

Zestaw analiz	Wszyscy poddani leczeniu (N=97)	Wszyscy poddani leukaferezie (N=113)
Całkowity odsetek odpowiedzi (sCRa + VGPR + PR) n (%)	95 (97,9)	95 (84,1)
95% CI (%)	(92,7; 99,7)	(76,0; 90,3)

Rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR)[a] n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
Odpowiedź częściowa (PR) n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
Czas trwania odpowiedzi (ang. Duration of Response, DOR) (miesiące)[b] Mediana (95% CI)	NE (28,3; NE)	-
DOR, jeśli najlepszą odpowiedzią jest sCR[a] (miesiące): Mediana (95% CI)	NE (28,3; NE)	-
Czas do uzyskania odpowiedzi (miesiące) Mediana (Zakres)	0,95 (0,9; 10,7)	-
Wskaźnik ujemnego wyniku MRD n (%)[c] 95% CI (%)	56 (57,7) (47,3; 67,7)	56 (49,6) (40,0; 59,1)
Pacjenci z ujemnym wynikiem MRD i sCR n (%)[c] 95% CI (%)	42 (43,3) (33,3; 53,7)	42 (37,2) (28,3; 46,8)

CI= przedział ufności; MRD= minimalna choroba resztkowa; NE= nie można oszacować
Uwagi: W oparciu o medianę czasu obserwacji wynoszącą 28 miesięcy.

[a] Wszystkie całkowite odpowiedzi były rygorystycznymi CR.

[b] Szacowany wskaźnik DOR wynosił 60,3% (95% CI: 49,6%, 69,5%) w 24. miesiącu i 51,2% (95% CI: 39,0%, 62,1%) w 30. miesiącu.

[c] Pod uwagę brane są tylko oceny MRD (próg testowania 10^{-5}) w ciągu 3 miesięcy od uzyskania CR/sCR do zgonu/progresji/kolejnej terapii (wyłączenie). Wszystkie całkowite odpowiedzi były rygorystycznymi CR. Odsetek ujemnego wyniku MRD [(%) 95% CI] u pacjentów, których można było poddać ocenie (n=61) wyniósł 91,8% (81,9%; 97,3%)

CARTITUDE-4 (Badanie MMY3002)
MMY3002 to randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie fazy 3., oceniające skuteczność produktu CARVYKTI w leczeniu pacjentów z nawrotowym i opornym na lenalidomid szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej 1 linię leczenia obejmującą inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący. Łącznie 419 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej sekwencję aferezy, terapii pomostowej, limfodeplecji i CARVYKTI (n=208) lub leczenie standardowe, które obejmowało wybrany przez lekarza daratumumab, pomalidomid i deksametazon lub bortezomib, pomalidomid i deksametazon (n=211).

Z badania wykluczono pacjentów ze znanym czynnym lub wcześniejszym zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, klinicznymi objawami zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych przez szpiczaka mnogiego, chorobą Parkinsona lub innym zaburzeniem neurodegeneracyjnym w wywiadzie, wcześniejszą ekspozycją na inne leki przeciw BCMA lub na terapię komórkami CAR-T skierowaną na dowolny cel, allogenicznym przeszczepieniem komórek macierzystych w ciągu 6 miesięcy przed aferezą lub trwającym leczeniem immunosupresyjnym lub autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych w ciągu 12 tygodni przed aferezą.

Spośród 419 pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji (208 pacjentów przydzielono do grupy CARVYKTI, a 211 do grupy otrzymującej standardowe leczenie), 57% stanowili mężczyźni, 75% osoby rasy kaukaskiej, 3% osoby rasy czarnej lub afroamerykanie, a 7% osoby pochodzenia latynoskiego. Mediana wieku pacjentów wynosiła 61 lat (zakres: od 28 do 80 lat). Pacjenci otrzymali medianę 2 (zakres: 1 do 3) wcześniejszych linii leczenia, a 85% pacjentów otrzymało wcześniej autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ASCT). Dziewięćdziesiąt dziewięć procent pacjentów było opornych na ostatnią linię wcześniejszej terapii. Czterdzieści osiem procent było opornych na inhibitory proteasomu (ang. *proteasome inhibitor*, PI), a 100% było opornych na leki immunomodulujące.

Wszystkich 208 pacjentów randomizowanych do ramienia CARVYKTI poddano aferezie. Po aferezie i przed podaniem produktu CARVYKTI, wszystkich 208 randomizowanych pacjentów otrzymało terapię pomostową zgodnie z protokołem (terapia standardowa). Spośród tych 208 pacjentów, 12 nie było leczonych produktem CARVYKTI z powodu progresji choroby (n=10) lub zgonu (n=2), a u 20 nastąpiła progresja przed infuzją produktu CARVYKTI, ale byli oni w stanie otrzymać produkt CARVYKTI jako kolejną terapię.

U 176 pacjentów, którzy otrzymali CARVYKTI jako badaną terapię, mediana czasu od dnia po otrzymaniu materiału do aferezy w zakładzie produkcyjnym do zwolnienia produktu do infuzji wynosiła 44 dni (zakres: od 25 do 127 dni), a mediana czasu od pierwszej aferezy do infuzji produktu CARVYKTI wynosiła 79 dni (zakres: od 45 dni do 246 dni).

CARVYKTI podawano w pojedynczym wlewie dożylnym 5 do 7 dni po rozpoczęciu chemioterapii limfodeplecyjnej (cyklofosfamid 300 mg/m^2 na dobę dożylnie i fludarabina 30 mg/m^2 na dobę dożylnie przez 3 dni) z medianą dawki $0{,}71\times10^6$ żywotnych limfocytów T CAR-dodatnich/kg (zakres: 0,39 do $1{,}07\times10^6$ komórek/kg).

Pierwszorzędową miarą skuteczności było przeżycie wolne od progresji (PFS) analizowane w oparciu o zestaw analiz z zamiarem leczenia . Po medianie obserwacji wynoszącej 15,9 miesięcy, mediana PFS wyniosła 11,8 miesięcy (95% CI: 9,7, 13,8) dla ramienia standardowej terapii i NE (95% CI: 22,8, NE) dla ramienia CARVYKTI (współczynnik ryzyka: 0,26 [95% CI: 0,18, 0,38], wartość p = 0,0001). Szacowany wskaźnik PFS po 12 miesiącach wyniósł 75,9% (95% CI: 69,4%, 81,1%) w ramieniu CARVYKTI i 48,6% (95% CI: 41,5%, 55,3%) w ramieniu terapii standardowej. W ramieniu CARVYKTI szacowana mediana czasu trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) nie została osiągnięta. W ramieniu terapii standardowej szacowana mediana DOR wynosiła 16,6 miesiąca (95% CI: 12,9, NE). Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 15,9 miesięcy, mediana całkowitego przeżycia (OS) wyniosła NE (95% CI: NE, NE) dla ramienia CARVYKTI i 26,7 miesięcy (95% CI: 22,5, NE) dla ramienia standardowej terapii (współczynnik ryzyka: 0,78 [95% CI: 0,50, 1,20]; wartość p = 0,2551).

Spośród 176 pacjentów, którzy otrzymali CARVYKTI jako badaną terapię, mediana przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) była niemożliwa do oszacowania (95% CI: niemożliwa do oszacowania, niemożliwa do oszacowania), przy 12-miesięcznym wskaźniku PFS wynoszącym 89,7%. Ogólny odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) u tych pacjentów wynosił 99,4% (95% CI: 96,9%, 100,0%). Odsetek CR/sCR wyniósł 86,4% (95% CI: 80,4%, 91,1%).

Zaktualizowane wyniki skuteczności w badaniu MMY3002
Podczas drugiej analizy pośredniej, określonej w protokole badania MMY3002 przy medianie obserwacji wynoszącej 33,6 miesiąca, mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu CARVYKTI. Mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion. Jednorazowa infuzja CARVYKTI wykazała statystycznie istotną poprawę OS u uczestników leczonych produktem CARVYKTI w porównaniu ze standardową terapią. Wyniki PFS przedstawiono w tabeli 8 i na wykresie 1. Wyniki OS przedstawiono w tabeli 8 i na wykresie 2.

Tabela 8: Podsumowanie wyników skuteczności w badaniu MMY3002 (zestaw analiz z zamiarem leczenia)

	CARVYKTI (N=208)	**Terapia standardowa (N=211)**
Przeżycie bez progresji[a,b]		
Liczba zdarzeń, n (%)	89 (42,8)	153 (72,5)
Mediana, miesiące [95% CI][c]	NE [34,5; NE]	11,8 [9,7; 14,0]
Iloraz ryzyka [95% CI][d]	0,29 [0,22; 0,39]	
Odsetek pełnej lub lepszej odpowiedzi[b,e], % [95% CI]	73,1 [66,5; 79,0]	21,8 [16,4; 28,0]
Wartość p[f]	<0,0001	
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)[b,e], % [95% CI]	84,6 [79,0; 89,2]	67,3 [60,5; 73,6]
Wartość p[f]	<0,0001	
Całkowity wskaźnik ujemnego wyniku MRD[e], % [95% CI]	60,6 [53,6; 67,3]	15,6 [11,0; 21,3]
Wartość p[g]	<0,0001	

Przeżycie całkowite (OS)[a]		
Liczba zdarzeń (%)	50 (24,0%)	83 (39,3%)
Liczba ocenzurowanych (%)	158 (76,0%)	128 (60,7%)
Mediana, miesiące [95% CI][c]	NE [NE; NE]	NE [37,75; NE]
Iloraz ryzyka [95% CI][h]	0,55 [0,39; 0,79]	
Wartość - p[i]	0,0009	

Legenda: NE=nie do oszacowania, CI = przedział ufności.

Uwagi: Zestaw do analizy zamiaru leczenia składa się z uczestników, którzy zostali randomizowani w badaniu.

[a] Druga analiza pośrednia (data odcięcia danych: 01 maja 2024 r.), z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 33,6 miesiąca.

[b] Zgodnie z konsensusem Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG), według oceny algorytmu komputerowego

[c] Oszacowanie Kaplana-Meiera

[d] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnych zagrożeń Coxa, obejmującego tylko zdarzenia PFS, które wystąpiły ponad 8 tygodni po randomizacji. Współczynnik ryzyka <1 wskazuje na przewagę ramienia CARVYKTI. We wszystkich analizach stratyfikacyjnych stratyfikacja opierała się na wyborze badacza (PVd lub DPd), stopniu zaawansowania ISS (I, II, III) i liczbie wcześniejszych linii (1 vs. 2 lub 3) w randomizacji.

[e] Analiza pierwotna (data odcięcia danych: 01 listopada 2022 r.), z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 15,9 miesiąca.

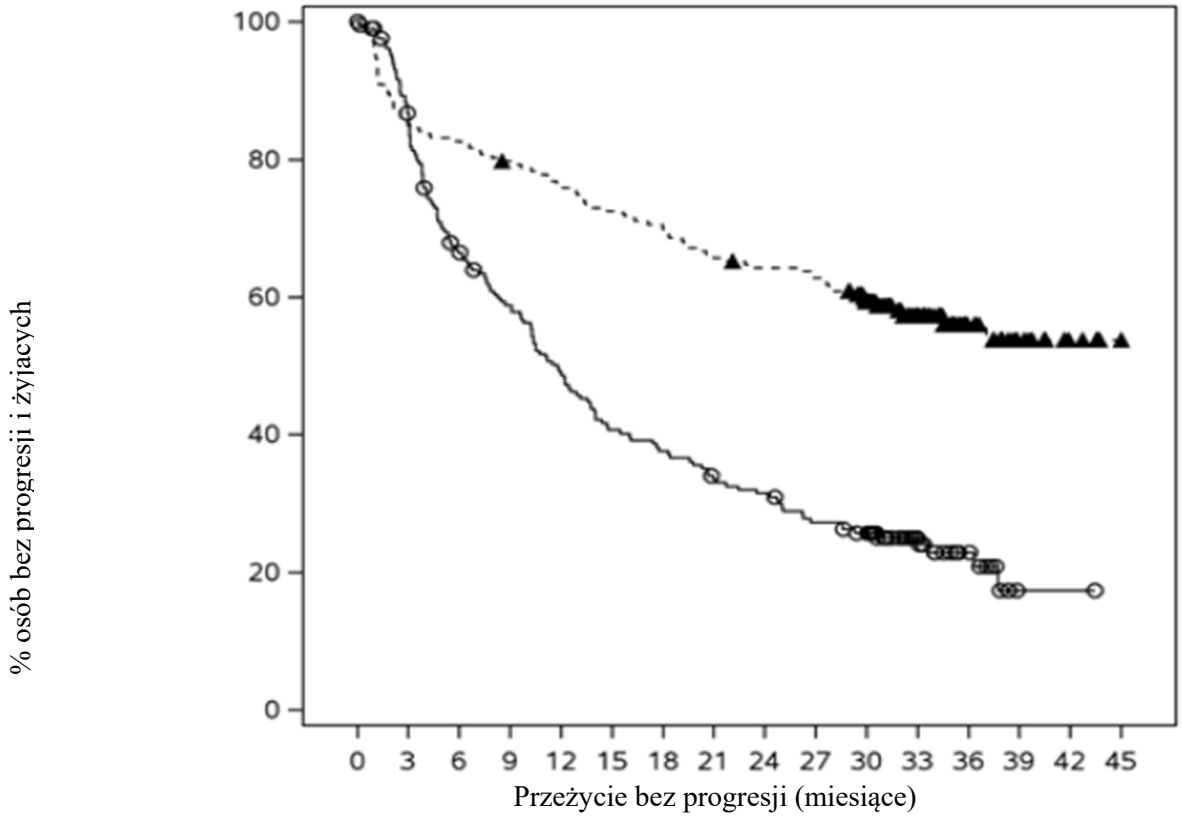
[f] Stratyfikowany test Chi-kwadrat Cochrana-Mantela-Haenszela

[g] Dokładny test Fishera

[h] Iloraz ryzyka i 95% CI z modelu proporcjonalnych zagrożeń Coxa dla terapii jako jedynej zmiennej objaśniającej i stratyfikowanej według wyboru badacza (PVd lub DPd), stopnia zaawansowania ISS (I, II, III) i liczby wcześniejszych linii (1 vs. 2 lub 3) w randomizacji. Współczynnik ryzyka <1 wskazuje na przewagę ramienia CARVYKTI.

[i] Wartość p opiera się na teście log-rank stratyfikowanym według wyboru badacza (PVd lub DPd), stopnia zaawansowania ISS (I, II, III) i liczby wcześniejszych linii (1 vs. 2 lub 3) zgodnie z randomizacją.

Wykres 1: Wykres Kaplana-Meiera dla zaktualizowanych wyników PFS; Zestaw analizy zamiaru leczenia (badanie MMY3002)

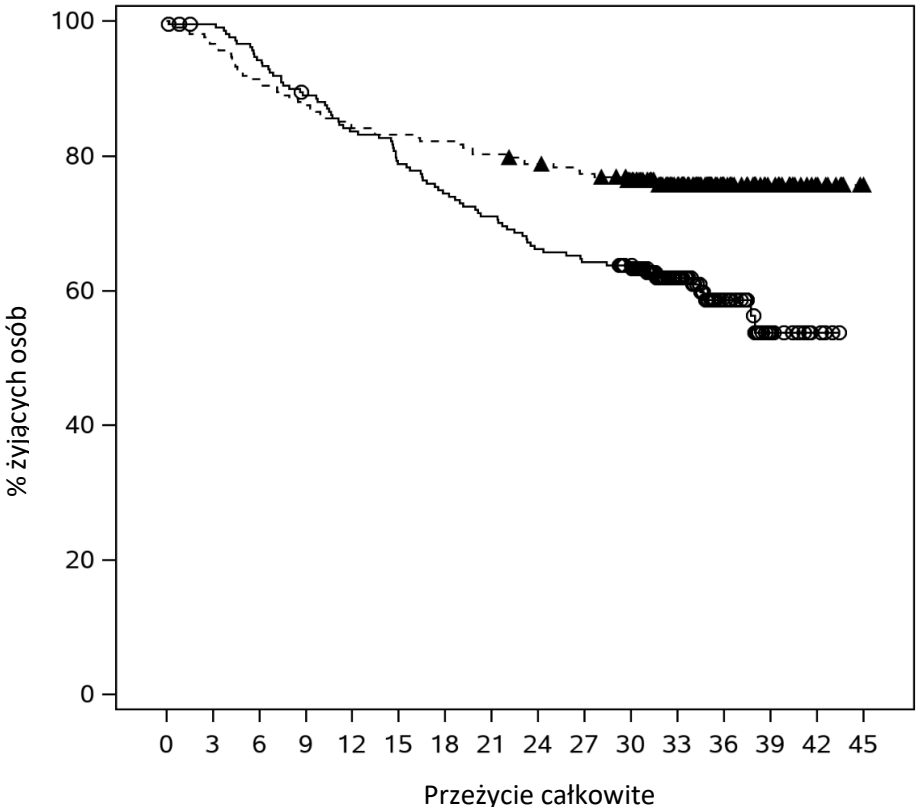


Liczba osób w badaniu															
Ramię standardowej terapii	211	176	133	116	96	80	74	65	61	52	47	25	12	1	1	0
Ramię Cyltakabtagenu autoleucelu	208	177	172	165	157	150	145	13	132	129	111	65	29	13	5	0

Ramię standardowej terapii Ramię Cyltakabtagenu autoleucelu

Uwagi: PFS w drugiej analizie pośredniej w oparciu o medianę czasu trwania obserwacji wynoszącą 33,6 miesiąca. Zestaw do analizy zamiaru leczenia składa się z uczestników, którzy zostali poddani randomizacji w badaniu.
Legenda: Ramię Standardowej Terapii = PVd lub DPd; Ramię Cyltakabtagenu autoleucelu = Sekwencja aferezy, terapii pomostowej (PVd lub DPd), schematu kondycjonowania (cyklofosfamid i fludarabina) oraz infuzji cilta-cel.
Legenda: PVd=pomalidomid-bortezomib-deksametazon; DPd=daratumumab-pomalidomid-deksametazon.

Wykres 2: Wykres Kaplana-Meiera dla zaktualizowanych wyników przeżycia całkowitego; zestaw analizy zamiaru leczenia (badanie MMY3002)



Liczba osób w badaniu																
Ramię standardowej terapii	211	207	196	184	173	163	15	147	137	133	127	71	35	13	4	0
Ramię Cyltakabtagenu autoleucelu	208	201	190	183	175	173	171	16	163	15	146	93	44	24	9	0

Ramię standardowej terapii Ramię Cyltakabtagenu autoleucelu

Uwagi: OS w drugiej analizie pośredniej w oparciu o medianę czasu trwania obserwacji wynoszącą 33,6 miesiąca. Zestaw do analizy zamiaru leczenia składa się z uczestników, którzy zostali poddani randomizacji w badaniu.
Legenda: Ramię Standardowej Terapii = PVd lub DPd; Ramię Cyltakabtagenu autoleucelu = Sekwencja aferezy, terapii pomostowej (PVd lub DPd), schematu kondycjonowania (cyklofosfamid i fludarabina) oraz infuzji cilta-cel.
Legenda: PVd=pomalidomid-bortezomib-deksametazon; DPd=daratumumab-pomalidomid-deksametazon

Populacja dzieci i młodzieży
Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawiania wyników badań z zastosowaniem produktu CARVYKTI we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w szpiczaku mnogim (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji na temat stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu CARVYKTI (PK) oceniano w badaniu MMY2001 u 97 dorosłych pacjentów z nawrotowym i lekoopornym szpiczakiem mnogim otrzymujących pojedynczą infuzję produktu CARVYKTI, z medianą dawki 0,71 × 10^6 CAR-dodatnich żywych limfocytów T/kg (zakres: 0,51 × 10^6 do 0,95 × 10^6 komórek/kg).

Po pojedynczej infuzji produktu CARVYKTI wystąpiła początkowa faza ekspansji, po której nastąpił szybki spadek, a następnie wolniejszy spadek. Obserwowano jednak dużą zmienność międzyosobniczą.

Tabela 9: Parametry farmakokinetyczne produktu CARVYKTI u pacjentów ze szpiczakiem mnogim

Parametr	Zbiorcza statystyka	N=97
C_{max} (kopie/µg genomowego DNA)	Średnia (SD), n	48692 (27174); 97
t_{max} (doba)	Mediana (zakres), n	12,71 (8,73 – 329,77); 97
AUC_{0-28d} (kopie*dobę/µg genomowego DNA)	Średnia (SD), n	504496 (385380); 97
$AUC_{0-ostatnie}$ (kopie*dobę/µg genomowego DNA)	Średnia (SD), n	1098030 (1387010); 97
AUC_{0-6m} (kopie*dobę/µg genomowego DNA)	Średnia (SD), n	1033373 (1355394); 96
$t_{1/2}$ (doba)	Średnia (SD), n	23,5 (24,2); 42
t_{last} (doba)	Mediana (zakres), n	125,90 (20,04 – 702,12); 97

Po ekspansji komórek, u wszystkich pacjentów obserwowano fazę utrzymywania się produktu CARVYKTI. W czasie analizy (n=65), mediana czasu powrotu poziomu transgenu CAR we krwi obwodowej do poziomu wyjściowego sprzed dawki wynosiła około 100 dni (zakres: 28-365 dni) po infuzji. Parametry farmakokinetyczne produktu CARVYKTI oceniano u 176 dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim opornym na lenalidomid w badaniu MMY3002 i były one zasadniczo zgodne z wynikami badania MMY2001.

Wykrywalne ekspozycje na produkt CARVYKTI w szpiku kostnym wskazują na dystrybucję produktu CARVYKTI z krążenia ogólnoustrojowego do szpiku kostnego. Podobnie jak w przypadku poziomów transgenu we krwi, poziomy transgenu w szpiku kostnym zmniejszały się z czasem i wykazywały dużą zmienność międzyosobniczą.

Szczególne grupy pacjentów
Na farmakokinetykę produktu CARVYKTI (C_{max} i AUC_{0-28d}) nie miał wpływu wiek (zakres: 27-78 lat, w tym pacjenci w wieku <65 lat (n=215; 64,8%), 65-75 lat (n=105; 31,6%) i >75 lat (n=12; 3,6%).

Podobnie, na farmakokinetykę produktu CARVYKTI (C_{max} i AUC_{0-28d}) nie miały wpływu płeć, masa ciała i rasa.

Zaburzenia czynności nerek
Nie przeprowadzono badań produktu CARVYKTI dotyczących zaburzeń czynności nerek. C_{max} i AUC_{0-28d} produktu CARVYKTI u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (60 ml/min ≤klirens kreatyniny [CRCL] <90 ml/min) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (30 ml/min ≤klirens kreatyniny <60 ml/min) były podobne do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CRCL ≥90 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie przeprowadzono badań produktu CARVYKTI dotyczących zaburzeń czynności wątroby. C_{max} i AUC_{0-28d} produktu CARVYKTI były podobne u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [(bilirubina całkowita ≤górna granica normy (GGN) i aminotransferaza asparaginianowa >GGN) lub (GGN <bilirubina całkowita ≤1,5 raza GGN)] i u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

CARVYKTI zawiera zmodyfikowane ludzkie limfocyty T; w związku z tym nie istnieją reprezentatywne badania *in vitro*, modele *ex vivo* ani modele *in vivo*, które mogłyby dokładnie opisać właściwości toksykologiczne produktu przeznaczonego dla ludzi. W związku z tym nie przeprowadzono tradycyjnych badań toksykologicznych stosowanych przy opracowywaniu produktów leczniczych.

Rakotwórczość i mutagenność
Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości.

Ryzyko mutagenezy insercyjnej, występującej podczas wytwarzania CARVYKTI w następstwie transdukcji autologicznych ludzkich limfocytów T integrującym wektorem lentiwirusowym (LV),

oceniano poprzez ocenę wzoru integracji wektora w CARVYKTI przed infuzją. Ta analiza genomowych miejsc insercyjnych została przeprowadzona na produktach CARVYKTI pochodzących z 7 próbek od 6 pacjentów ze szpiczakiem mnogim i z 3 próbek od 3 zdrowych dawców. Nie znaleziono dowodów na preferencyjną integrację w pobliżu genów budzących obawy.

Toksykologia reprodukcyjna
Nie przeprowadzono na zwierzętach badań produktu CARVYKTI dotyczących toksycznego wpływu na rozrodczość i rozwój.
Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających wpływ produktu CARVYKTI na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kriostor CS5 (zawiera dimetylosulfotlenek)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących zgodności, nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

9 miesięcy.

Po rozmrożeniu: maksymalnie 2,5 godziny w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C). Infuzja produktu CARVYKTI musi być podana natychmiast po rozmrożeniu i zakończona w ciągu 2,5 godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

CARVYKTI musi być przechowywany i transportowany w atmosferze par ciekłego azotu (≤−120°C) i musi pozostać zamrożony do czasu, gdy pacjent będzie gotowy do leczenia, aby zapewnić dostępność żywotnych komórek do podania pacjentowi.
Rozmrożonego produktu leczniczego nie należy wstrząsać, ponownie zamrażać ani przechowywać w lodówce.

Przechowywać worek infuzyjny w aluminiowej krio-kasecie.
Warunki przechowywania po rozmrożeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Worek infuzyjny z octanu etylenu winylu (EVA), z uszczelnioną rurką dodatkową i dwoma dostępnymi portami do wprowadzania, zawierający 30 ml (worek o pojemności 50 ml) lub 70 ml (worek o pojemności 250 ml) dyspersji komórek.
Każdy worek infuzyjny jest zapakowany w aluminiową krio-kasetę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

CARVYKTI nie powinien być napromieniowywany, ponieważ napromieniowanie mogłoby unieczynnić produkt leczniczy.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed rozpoczęciem pracy z produktem leczniczym lub jego podawaniem
CARVYKTI powinien być transportowany w obrębie ośrodka w zamkniętych, odpornych na stłuczenie i szczelnych pojemnikach.

Ten produkt leczniczy zawiera ludzkie komórki krwi. Fachowi pracownicy ochrony zdrowia pracujący z produktem CARVYKTI, powinni podjąć odpowiednie środki ostrożności (noszenie rękawic, odzieży ochronnej i ochrony oczu), aby uniknąć potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych.
CARVYKTI musi pozostawać w temperaturze ≤−120°C przez cały czas, aż do rozmrożenia zawartości worka do infuzji.

Przygotowanie przed podaniem
Należy skoordynować czas rozmrażania i infuzji produktu CARVYKTI; czas infuzji należy potwierdzić z wyprzedzeniem, a czas rozpoczęcia rozmrażania należy dostosować tak, aby produkt CARVYKTI był dostępny do infuzji, gdy pacjent jest gotowy. Produkt leczniczy należy podać natychmiast po rozmrożeniu, a infuzję należy zakończyć w ciągu 2,5 godziny od rozmrożenia.

- Przed przygotowaniem produktu CARVYKTI należy potwierdzić tożsamość pacjenta, sprawdzając ją z identyfikatorem pacjenta na krio-kasecie CARVYKTI i na Karcie Informacyjnej Serii. Nie należy wyjmować worka infuzyjnego CARVYKTI z krio-kasety, jeśli informacje na etykiecie identyfikacyjnej pacjenta nie odpowiadają danym pacjenta, dla którego jest przeznaczony.
- Po potwierdzeniu identyfikacji pacjenta, worek infuzyjny CARVYKTI powinien zostać wyjęty z krio-kasety.
- Przed rozmrożeniem i po rozmrożeniu worka infuzyjnego należy sprawdzić, czy nie doszło do naruszenia integralności pojemnika, np. pęknięcia lub rozerwania. Nie należy podawać leku, jeśli worek jest uszkodzony i należy w takim przypadku skontaktować się z **Janssen-Cilag International NV lub jej miejscowym przedstawicielem**.

Rozmrażanie
- Przed rozmrożeniem worek infuzyjny należy umieścić w szczelnej plastikowej torbie.
- CARVYKTI należy rozmrażać w temperaturze 37°C±2°C, używając łaźni wodnej lub urządzenia do rozmrażania na sucho, aż w worku infuzyjnym nie będzie widocznego lodu. Całkowity czas od rozpoczęcia rozmrażania do zakończenia rozmrażania nie powinien być dłuższy niż 15 minut.
- Worek infuzyjny należy wyjąć z zamykanej plastikowej torebki i wytrzeć do sucha. Zawartość worka infuzyjnego należy delikatnie wymieszać w celu rozproszenia grudek materiału komórkowego. Jeśli pozostają widoczne grudki komórek, zawartość worka należy nadal delikatnie mieszać. Małe grudki materiału komórkowego powinny ulec rozproszeniu po delikatnym ręcznym wymieszaniu. CARVYKTI nie może być wstępnie filtrowany do innego pojemnika, płukany, odwirowywany i (lub) ponownie zawieszany w nowym podłożu przed infuzją.
- Po rozmrożeniu produktu leczniczego nie należy ponownie zamrażać ani przechowywać w lodówce.

Podanie
- CARVYKTI jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia autologicznego.
- Przed infuzją i w okresie rekonwalescencji należy upewnić się, że tocilizumab i sprzęt ratunkowy są dostępne i mogą zostać użyte.
- Należy potwierdzić tożsamość pacjenta za pomocą identyfikatorów pacjenta znajdujących się na worku infuzyjnym CARVYKTI i na Karcie Informacyjnej Serii. Nie należy podawać produktu CARVYKTI, jeśli informacje na etykiecie identyfikacyjnej pacjenta nie odpowiadają danym pacjenta, dla którego jest przeznaczony.
- Po rozmrożeniu, całą zawartość worka CARVYKTI należy podać w infuzji dożylnej w ciągu 2,5 godziny w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C), używając zestawów infuzyjnych wyposażonych w filtr liniowy. Czas trwania infuzji wynosi na ogół mniej niż 60 minut.

- NIE używać filtra usuwającego leukocyty.
- Podczas infuzji produktu CARVYKTI należy delikatnie mieszać zawartość worka w celu rozproszenia grudek komórek.
- Po zakończeniu infuzji całej zawartości worka z produktem należy przepłukać linię podającą, łącznie z filtrem liniowym, roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, aby upewnić się, że cały produkt leczniczy został podany.

Środki ostrożności, które należy podjąć w celu usunięcia produktu leczniczego
Niewykorzystany produkt leczniczy i wszystkie materiały, które miały kontakt z produktem CARVYKTI (odpady stałe i płynne) należy traktować i usuwać jako odpady potencjalnie zakaźne, zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałem pochodzącym od człowieka.

Środki jakie należy podjąć w razie przypadkowej ekspozycji
W przypadku przypadkowego narażenia należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałami pochodzenia ludzkiego. Powierzchnie robocze i materiały, które potencjalnie mogły mieć kontakt z CARVYKTI muszą być odkażone odpowiednim środkiem dezynfekcyjnym.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1648/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 maja 2022
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 marca 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

DD/MM/YYYY

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy (wytwórców) biologicznej substancji czynnej

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

Janssen Pharmaceutica NV
Technologiepark-Zwijnaarde 73
9052, Ghent
Belgia

Janssen Pharmaceutica NV
Suzanne Tassierstraat 8
9052, Ghent
Belgia

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego (wytwórców odpowiedzialnych) za zwolnienie serii

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

Janssen Pharmaceutica NV
Technologiepark-Zwijnaarde 73
9052, Ghent
Belgia

Janssen Pharmaceutica NV
Suzanne Tassierstraat 8
9052, Ghent
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 rozporządzenia (WE) nr 507/2006 i w związku z tym podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu leczniczego w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Program kontrolowanej dystrybucji i dostępność tocilizumabu

Aby zminimalizować ryzyko CRS (w tym HLH) i neurotoksyczności (w tym ICANS i innej neurotoksyczności) związane z leczeniem produktem CARVYKTI, podmiot odpowiedzialny zapewni, że ośrodki wydające produkt CARVYKTI są kwalifikowane zgodnie z uzgodnionym programem kontrolowanej dystrybucji przez:

- zapewnienie natychmiastowego dostępu na miejscu do jednej dawki tocilizumabu na pacjenta przed infuzją produktu leczniczego CARVYKTI. Ośrodek prowadzący leczenie musi mieć dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od podania każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowym przypadku, gdy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu niedoborów Europejskiej Agencji Leków, podmiot odpowiedzialny zapewni na miejscu dostępność odpowiednich alternatywnych środków do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.

CARVYKTI będzie wydawany wyłącznie ośrodkom posiadającym odpowiednie kwalifikacje i tylko wtedy, gdy fachowy pracownik ochrony zdrowia zaangażowany w leczenie pacjenta ukończył program edukacyjny dla fachowych pracowników ochrony zdrowia.

Program edukacyjny: Przed wprowadzeniem produktu CARVYKTI do obrotu w każdym państwie członkowskim, podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format materiałów edukacyjnych z właściwym krajowym organem rejestracyjnym.

<u>Program edukacyjny dla fachowych pracowników ochrony zdrowia</u>

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt CARVYKTI jest wprowadzany do obrotu, wszyscy fachowi pracownicy ochrony zdrowia, od których oczekuje się przepisywania, wydawania i podawania produktu CARVYKTI, otrzymali wytyczne:
- w celu zwiększenia świadomości na temat CRS (w tym HLH) i neurotoksyczności (w tym ICANS i innej neurotoksyczności) oraz ich odpowiedniego monitorowania, zapobiegania i postępowania, w tym znaczenia dostępności tocilizumabu na miejscu przed rozpoczęciem leczenia pacjenta.
- w celu ułatwienia pacjentom uzyskania odpowiednich informacji.

- w sprawie zgłaszania ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu CARVYKTI.
- przed rozpoczęciem leczenia pacjenta, aby upewnić się, że tocilizumab dla każdego pacjenta jest dostępny na miejscu; w wyjątkowych przypadkach, gdy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu niedoborów Europejskiej Agencji Leków, należy upewnić się, że na miejscu dostępne są odpowiednie alternatywne środki do leczenia CRS.
- ryzyka wtórnego nowotworu złośliwego z limfocytów T i pochodzenia szpikowego

Szkolenie dotyczące postępowania z produktem leczniczym:

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby wszyscy fachowi pracownicy ochrony zdrowia i inny personel zaangażowany w transport, przechowywanie, rozmrażanie, przygotowywanie lub przystąpienie do pracy z produktem CARVYKTI przeszli szkolenie:
- w celu zwiększenia świadomości istotnego potencjalnego ryzyka zmniejszenia żywotności komórek w wyniku niewłaściwego obchodzenia się z produktem leczniczym lub jego przygotowania.
- w celu dostarczenia wskazówek dotyczących środków ostrożności, które należy podjąć przed przystąpieniem do pracy z produktem CARVYKTI lub jego podaniem (tj. jak sprawdzić produkt leczniczy przed podaniem, jak rozmrozić i jak podawać).

Program edukacyjny dla pacjentów

Aby informować i wyjaśniać pacjentom:
- ryzyko wystąpienia CRS (w tym HLH) i neurotoksyczności (w tym ICANS i innej neurotoksyczności) związanej z CARVYKTI oraz zwiększenie świadomości objawów wymagających natychmiastowej pomocy medycznej.
- konieczność noszenia przy sobie przez cały czas Karty Informacyjnej Pacjenta i okazywania jej każdemu fachowemu pracownikowi ochrony zdrowia zapewniającemu opiekę (w tym w nagłych wypadkach), aby fachowy pracownik ochrony zdrowia mógł skontaktować się z lekarzem prowadzącym leczenie CAR-T.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	**Termin**
W celu dalszej oceny długoterminowej bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego CARVYKTI we wskazanej populacji z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, podmiot odpowiedzialny przedstawi wyniki długoterminowego badania kontrolnego dla uczestników leczonych wcześniej cyltakabtagenem autoleucelu.	czerwiec 2043
W celu dalszej oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego CARVYKTI we wskazanej populacji z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, podmiot odpowiedzialny przeprowadzi i w oparciu o rejestr przedstawi wyniki obserwacyjnego badania bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.	grudzień 2042
W celu dalszej oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego CARVYKTI we wskazanej populacji z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, podmiot odpowiedzialny przeprowadzi i przedstawi wyniki obserwacyjnego badania bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, opartego na danych pacjentów pochodzących głównie z rejonu UE.	grudzień 2042

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNY POJEMNIK (KRIO-KASETA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CARVYKTI $3{,}2 \times 10^6 – 1 \times 10^8$ komórek, dyspersja do infuzji
cyltakabtagen autoleucel (żywotne limfocyty T CAR+)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Ten lek zawiera komórki pochodzenia ludzkiego.

Autologiczne ludzkie limfocyty T, modyfikowane genetycznie *ex vivo* za pomocą wektora lentiwirusowego, kodującego chimeryczny receptor antygenowy (CAR) przeciwko BCMA.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kriostor CS5 (zawiera dimetylosulfotlenek).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji
30 ml lub 70 ml dyspersji komórkowej na worek
Patrz Lot na karcie informacyjnej.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie napromieniowywać.
NIE stosować filtra usuwającego leukocyty.
Nie wstrząsać.
Nie przechowywać w lodówce.
Prawidłowo zidentyfikować odbiorcę i produkt.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do stosowania autologicznego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9 WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i transportować w stanie zamrożonym ≤ -120°C w parach ciekłego azotu.
Nie rozmrażać produktu leczniczego do czasu użycia.
Nie zamrażać ponownie.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI DOTYCZY

Ten lek zawiera ludzkie komórki krwi. Niezużyty lek lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1648/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii (Lot):
Imię i nazwisko pacjenta:
Data urodzenia pacjenta:
SEC:
Identyfikator worka:
Identyfikator zamówienia:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

WOREK INFUZYJNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

CARVYKTI $3{,}2 \times 10^6 – 1 \times 10^8$ komórek, dyspersja do infuzji
cyltakabtagen autoleucel (żywotne limfocyty T CAR+)
Tylko do użytku dożylnego.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Lot:
Imię i nazwisko pacjenta:
Data urodzenia pacjenta:
SEC:
Identyfikator worka:
Identyfikator zamówienia:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

30 ml lub 70 ml dyspersji komórkowej na worek
Patrz LOT na karcie informacyjnej.

6. INNE

Tylko do stosowania autologicznego.
Zweryfikować tożsamość pacjenta

DANE SZCZEGÓŁOWE, KTÓRE MAJĄ SIĘ ZNALEŹĆ W KARCIE INFORMACYJNEJ SERII DOŁĄCZONEJ DO KAŻDEJ PRZESYŁKI DLA JEDNEGO PACJENTA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CARVYKTI $3{,}2 \times 10^6 – 1 \times 10^8$ komórek, dyspersja do infuzji
cyltakabtagen autoleucel (żywotne limfocyty T CAR+)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Autologiczne ludzkie limfocyty T, modyfikowane genetycznie *ex vivo* za pomocą wektora lentiwirusowego, kodującego chimeryczny receptor antygenowy (CAR) przeciwko BCMA.
Ten lek zawiera komórki pochodzenia ludzkiego.

3. ZAWARTOŚĆ WEDŁUG WAGI, OBJĘTOŚCI LUB JEDNOSTKI I DAWKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Identyfikator worka	
Masa ciała pacjenta (kg)	
Całkowita objętość (ml)	
Dawka produktu na worek	

Jedna aluminiowa krio-kaseta zawierająca jeden indywidualnie pakowany sterylny worek infuzyjny.

Dawka docelowa wynosi $0{,}75 \times 10^6$ CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T/kg masy ciała (nie wiecej niż 1×10^8 CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T).

Pacjenci o masie ciała 100 kg i mniejszej: $0{,}5 - 1 \times 10^6$ CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T/kg masy ciała.
Pacjenci o masie ciała powyżej 100 kg: $0{,}5 - 1 \times 10^8$ CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T (niezależnie od masy ciała).

4. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylne

5. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

ZACHOWAĆ TEN DOKUMENT I POSIADAĆ GO PODCZAS PRZYGOTOWAŃ DO PODANIA LEKU CARVYKTI
Tylko do stosowania autologicznego.
Nie napromieniowywać.
NIE stosować filtra usuwającego leukocyty.
Nie wstrząsać.
Nie przechowywać w lodówce.
Prawidłowo zidentyfikować odbiorcę i produkt.

6. SZCZEGÓLNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i transportować w stanie zamrożonym (≤ -120°C). Worek infuzyjny przechowywać w aluminiowej krio-kasecie do czasu rozmrożenia i podania. Przed rozmrożeniem umieścić worek infuzyjny w szczelnie zamykanej plastikowej torbie. Nie rozszczelniać worka do czasu rozmrożenia. Po rozmrożeniu nie zamrażać ponownie.

7. DATA WAŻNOŚCI I INNE INFORMACJE DOTYCZĄCE SERII

Wyprodukowano przez:	
Data produkcji:	
Termin ważności:	
Kraj przeznaczenia:	

8. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI DOTYCZY

Ten lek zawiera ludzkie komórki krwi. Niezużyty lek lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego.

9. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii (Lot):	
Imię pacjenta:	
Nazwisko pacjenta:	
Data urodzenia pacjenta:	
SEC:	
Identyfikator zamówienia:	

10. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

11. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1648/001

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

CARVYKTI 3,2 × 10^6 – 1 × 10^8 komórek, dyspersja do infuzji
cyltakabtagen autoleucel (żywe limfocyty T CAR+)

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed podaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- Lekarz lub pielęgniarka przekaże pacjentowi Kartę Informacyjną Pacjenta, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa leczenia lekiem CARVYKTI. Należy ją uważnie przeczytać i postępować zgodnie z instrukcjami w niej zawartymi.
- Należy zawsze nosić przy sobie Kartę Informacyjną Pacjenta i zawsze okazywać ją każdemu lekarzowi lub pielęgniarce, z którymi pacjent się spotyka, lub w przypadku pobytu w szpitalu.

Spis treści ulotki
1. Co to jest CARVYKTI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CARVYKTI
3. Jak stosować lek CARVYKTI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać CARVYKTI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest CARVYKTI i w jakim celu się go stosuje

- CARVYKTI jest rodzajem leczenia zwanym „terapią genetycznie zmodyfikowanymi komórkami”, którą przygotowuje się specjalnie dla pacjenta z jego własnych białych krwinek, zwanych limfocytami T.
- CARVYKTI jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowotworem szpiku kostnego, zwanym szpiczakiem mnogim. Podaje się go, gdy co najmniej jedna inna terapia nie przyniosła rezultatu.

Jak działa CARVYKTI
- Białe krwinki pobrane z krwi pacjenta są modyfikowane w laboratorium poprzez wprowadzenie genu, który umożliwia im wytwarzanie białka zwanego chimerycznym receptorem antygenowym (ang. *chimeric antigen receptor*, CAR).
- CAR może przyłączyć się do specyficznego białka na powierzchni komórek szpiczaka, dzięki czemu białe krwinki rozpoznają i atakują komórki szpiczaka.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CARVYKTI

Kiedy nie wolno stosować leku CARVYKTI
- jeśli pacjent ma uczulenie na którykolwiek ze składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

- jeśli pacjent ma uczulenie na którykolwiek ze składników leków, które będą mu podawane w celu zmniejszenia liczby białych krwinek (terapia limfodeplecyjna), przed leczeniem CARVYKTI (patrz także punkt 3, Jak stosować lek CARVYKTI).

Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, powinien zasięgnąć porady lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

U pacjentów, którzy stosowali lek CARVYKTI, mogą wystąpić nowe rodzaje nowotworów. Pojawiły się doniesienia o wystąpieniu nowotworu, który zaczyna rozwijać się w komórkach krwi, u pacjentów, którzy byli leczeni produktem CARVYKTI i podobnymi lekami. Jeśli u pacjenta pojawi się jakikolwiek nowy obrzęk gruczołów (węzłów chłonnych) lub wystąpią zmiany skórne, takie jak nowa wysypka lub guzki, należy zwrócić się do lekarza.

Przed rozpoczęciem stosowania leku CARVYKTI należy omówić to z lekarzem:
- obecne lub przebyte choroby układu nerwowego - takie jak drgawki, udar, nowa lub nasilająca się utrata pamięci
- jakiekolwiek problemy dotyczące płuc, serca lub ciśnienia krwi (niskie lub podwyższone)
- problemy dotyczące wątroby lub nerek.
- objawy przedmiotowe lub podmiotowe choroby przeszczep-przeciwko-gospodarzowi. Dzieje się tak, gdy przeszczepione komórki atakują organizm, powodując takie objawy, jak wysypka, nudności, wymioty, biegunka i krwawe stolce.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub pacjent nie jest pewien), należy porozmawiać z lekarzem przed zastosowaniem leku CARVYKTI.

Badania i kontrole
Przed podaniem leku CARVYKTI lekarz:
- zbada morfologię krwi
- sprawdzi stan płuc, serca i ciśnienie krwi
- sprawdzi czy nie ma objawów zakażenia – zakażenie będzie leczone przed podaniem leku CARVYKTI
- sprawdzi, czy stan nowotworu nie pogarsza się
- sprawdzi, czy pacjent nie jest zakażony wirusem zapalenia wątroby typu B, zapalenia wątroby typu C lub HIV
- sprawdzi, czy pacjent w ciągu ostatnich 6 tygodni miał szczepienie lub czy planuje je wykonać w ciągu najbliższych kilku miesięcy.

Po podaniu leku CARVYKTI lekarz będzie:
- regularnie kontrolował morfologię krwi, ponieważ liczba krwinek i innych składników krwi może się zmniejszyć.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpi gorączka, dreszcze lub jakiekolwiek objawy zakażenia, uczucie zmęczenia, siniaki lub krwawienie.

Należy zwracać uwagę na ciężkie działania niepożądane
Istnieją ciężkie działania niepożądane, o których należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę, i które mogą wymagać natychmiastowej pomocy medycznej. Patrz punkt 4 pod nagłówkiem „Ciężkie działania niepożądane”.

Dzieci i młodzież
Leku CARVYKTI nie wolno stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ponieważ lek nie został zbadany w tej grupie wiekowej i nie wiadomo, czy jest bezpieczny i skuteczny.

Lek CARVYKTI a inne leki
Przed zastosowaniem leku CARVYKTI należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.
W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent przyjmuje:
- leki osłabiające układ odpornościowy, takie jak kortykosteroidy.

Leki te mogą zaburzać działanie leku CARVYKTI.

Szczepionki i lek CARVYKTI
Nie wolno podawać pewnych szczepionek zawierajacych żywe drobnoustroje:
- w ciągu 6 tygodni przed podaniem krótkiego cyklu chemioterapii (zwanej chemioterapią limfodeplecyjną), aby przygotować organizm na przyjęcie komórek CARVYKTI.
- po leczeniu CARVYKTI, gdy układ odpornościowy jest w trakcie odbudowy.

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli konieczne jest wykonanie jakichkolwiek szczepień.

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Wynika to z faktu, że nie są znane skutki stosowania leku CARVYKTI u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.
- Lek CARVYKTI może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku lub dziecku karmionemu piersią.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży po zastosowaniu leku CARVYKTI, należy natychmiast porozmawiać z lekarzem.

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentki zostanie wykonany test ciążowy. Lek CARVYKTI należy podawać tylko wtedy, gdy wynik testu wykaże, że pacjentka nie jest w ciąży.

Jeśli pacjentka była leczona produktem CARVYKTI, powinna omówić z lekarzem wszelkie plany dotyczące przyszłej ciąży.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek CARVYKTI może poważnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania narzędzi lub maszyn, powodując działania niepożądane, które mogą sprawić, że pacjent może:
- czuć się zmęczony
- mieć problemy z równowagą i koordynacją
- czuć się zdezorientowany, słaby lub mieć zawroty głowy.

Nie należy prowadzić pojazdów ani używać narzędzi lub maszyn przez co najmniej 8 tygodni po przyjęciu leku CARVYKTI i w sytuacji jeśli te objawy powrócą.

CARVYKTI zawiera dimetylosulfotlenek (DMSO) i kanamycynę
Ten lek zawiera DMSO (substancja stosowana do konserwacji zamrożonych komórek) i może zawierać śladowe ilości kanamycyny (antybiotyk „aminoglikozydowy"), które mogą czasami powodować reakcje alergiczne. Lekarz będzie obserwował czy u pacjenta nie występują objawy możliwej reakcji alergicznej.

3. Jak stosować lek CARVYKTI

CARVYKTI będzie zawsze podawany pacjentowi przez pracownika ochrony zdrowia w specjalistycznym ośrodku leczniczym.

Wytwarzanie leku CARVYKTI z własnych komórek krwi.
CARVYKTI jest wytwarzany z własnych białych krwinek pacjenta. W celu przygotowania leku zostaną pobrane od pacjenta krwinki.
- Lekarz pobierze krew za pomocą cewnika (rurki) umieszczonego w żyle.

- Część białych krwinek jest oddzielana od krwi - pozostała krew wraca do żyły. Proces ten nazywany jest „leukaferezą”.
- Proces ten może trwać od 3 do 6 godzin i może wymagać powtórzenia.
- Białe krwinki pacjenta są wysyłane do centrum produkcyjnego, gdzie są modyfikowane w celu wytworzenia leku CARVYKTI. Ten proces trwa około 4 tygodni.
- Podczas gdy lek CARVYKTI jest przygotowywany pacjent może otrzymywać inne leki w celu leczenia szpiczaka mnogiego. Ma to na celu zapobieganie pogorszenia się jego stanu.

Leki podawane przed leczeniem CARVYKTI

Na kilka dni przed – pacjent otrzyma leczenie zwane „terapią limfodeplecyjną”, aby przygotować organizm do przyjęcia leku CARVYKTI. Leczenie to zmniejsza liczbę białych krwinek we krwi, dzięki czemu liczba genetycznie zmodyfikowanych białych krwinek w CARVYKTI może wzrosnąć, kiedy zostaną one ponownie wprowadzone do organizmu pacjenta.

30 do 60 minut przed - mogą zostać podane inne leki, takie jak:
- leki przeciwhistaminowe na reakcję alergiczną - takie jak difenhydramina
- leki przeciwgorączkowe - takie jak paracetamol.

Lekarz lub pielęgniarka dokładnie sprawdzi, czy lek CARVYKTI pochodzi z własnych, genetycznie zmodyfikowanych białych krwinek pacjenta.

Sposób podawania CARVYKTI
Leczenie za pomocą CARVYKTI jest leczeniem jednorazowym. Nie zostanie ono podany pacjentowi ponownie.

- Lekarz lub pielęgniarka poda pacjentowi lek CARVYKTI przez kroplówkę do żyły. Jest to tak zwany „wlew dożylny” i trwa na ogół mniej niż 60 minut.

CARVYKTI jest genetycznie zmodyfikowaną wersją białych krwinek pacjenta.

- Pracownik należący do fachowego personelu medycznego, zajmujący się leczeniem lekiem CARVYKTI, podejmie odpowiednie środki ostrożności, aby zapobiec możliwości przeniesienia chorób zakaźnych.
- Będzie on również postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi, aby oczyścić lub usunąć wszelkie materiały, które miały kontakt z lekiem CARVYKTI.

Po podaniu leku CARVYKTI
- Należy zaplanować pobyt w pobliżu szpitala, w którym pacjent był leczony, przez co najmniej 4 tygodnie po podaniu leku CARVYKTI.
  - Pacjent będzie musiał przychodzić do szpitala codziennie przez co najmniej 14 dni po otrzymaniu CARVYKTI. Jest to konieczne, aby lekarz mógł sprawdzić, czy leczenie działa i leczyć pacjenta, jeśli wystąpią jakiekolwiek działania niepożądane. Jeśli wystąpią ciężkie działania niepożądane, może być konieczne pozostanie w szpitalu, dopóki działania niepożądane nie zostaną opanowane i nie będzie można bezpiecznie opuścić szpital.
  - W przypadku opuszczenia jakiejkolwiek wizyty należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub specjalistycznym centrum leczenia w celu umówienia nowej wizyty.
- Pacjent zostanie poproszony o zapisanie się do rejestru na co najmniej 15 lat w celu monitorowania zdrowia i lepszego poznania długoterminowych skutków leczenia CARVYKTI.
- Obecność leku CARVYKTI we krwi może powodować, że niektóre komercyjne testy na HIV mogą błędnie dawać wynik dodatni, mimo że pacjent może być HIV ujemny.
- Nie należy oddawać krwi, narządów, tkanek lub komórek do przeszczepów po przyjęciu leku CARVYKTI.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. CARVYKTI może powodować działania niepożądane, które mogą być ciężkie lub zagrażające życiu.

Ciężkie działania niepożądane
Należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych, które mogą być cieżkie i mogą spowodować zgon.

- Ciężka reakcja immunologiczna znana jako „zespół uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS)", niektóre objawy to:

  Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):
  - dreszcze, gorączka (38°C lub wyższa)
  - szybkie bicie serca, trudności z oddychaniem
  - niskie ciśnienie krwi, które może powodować zawroty głowy.

- Działanie na układ nerwowy, którego objawy mogą wystąpić kilka dni lub tygodni po otrzymaniu infuzji i początkowo mogą być subtelne. Niektóre z tych objawów mogą być oznakami ciężkiej reakcji immunologicznej zwanej „zespołem neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego" (ang. *immune effector cell associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) lub mogą być objawami przedmiotowymi i podmiotowymi parkinsonizmu:

  Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):
  - splątanie
  - mniejsza czujność, dezorientacja, niepokój, utrata pamięci
  - trudności w mówieniu lub niewyraźna mowa
  - wolniejsze ruchy, zmiany w piśmie odręcznym.

  Częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):
  - utrata koordynacji wpływająca na ruch i równowagę
  - trudności z czytaniem, pisaniem i rozumieniem słów
  - zmiany osobowości, których objawy to: bycie mniej rozmownym, brak zainteresowania zajęciami i zmniejszenie mimiki twarzy.

- CARVYKTI może zwiększać ryzyko wystąpienia zagrażających życiu zakażeń, które mogą prowadzić do śmierci.

Jeśli pacjent zaobserwuje którykolwiek z powyższych objawów niepożądanych, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską.

Inne działania niepożądane
Inne działania niepożądane są wymienione poniżej. Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z tych działań niepożądanych.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- zakażenie jamy nosowej, zatok lub gardła (przeziębienie)
- zakażenie bakteryjne
- kaszel, brak tchu
- zapalenie płuc
- zakażenie wirusowe
- ból głowy
- problemy ze snem
- ból, w tym ból mięśni i stawów
- obrzęk spowodowany nagromadzeniem się płynu w organizmie

- uczucie bardzo dużego zmęczenia
- nudności, zmniejszenie apetytu, zaparcia, wymioty, biegunka
- problemy z poruszaniem się, w tym skurcze mięśni, napięcie mięśni
- uszkodzenia nerwów, które mogą powodować mrowienie, drętwienie, ból lub utratę czucia bólu
- małe stężenie przeciwciał zwanych immunoglobulinami we krwi - co może prowadzić do zakażeń
- mała saturacja tlenu we krwi powodująca duszności, kaszel, ból głowy i splątanie
- podwyższone ciśnienie krwi
- krwawienie, które może być ciężkie, zwane krwotokiem
- nieprawidłowe wyniki badań krwi:
  - mała liczba białych krwinek (w tym neutrofili i limfocytów)
  - mała liczba płytek krwi (komórek, które pomagają w krzepnięciu krwi) i czerwonych krwinek
  - małe stężenie wapnia, sodu, potasu, magnezu, fosforanów we krwi
  - małe stężenie albumin – rodzaju białek we krwi
  - problemy z krzepnięciem krwi
  - zwiększone stężenie białka zwanego ferrytyną we krwi
  - zwiększona aktywność enzymów we krwi: gamma-glutamylotransferazy i aminotransferaz.

Często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)
- mała liczba białych krwinek (w tym neutrofili i limfocytów), która może wystąpić przy zakażeniu i gorączce
- zapalenie żołądka i jelit, zapalenie jelit o podłożu immunologicznym
- ból brzucha
- zakażenie dróg moczowych
- zakażenie grzybicze
- zwiększona liczba białych krwinek (limfocytów)
- ciężkie zakażenie całego organizmu (posocznica)
- niewydolność nerek
- nieprawidłowe bicie serca
- ciężka reakcja immunologiczna obejmująca komórki krwi - może prowadzić do powiększenia wątroby i śledziony, zwana „limfohistiocytozą hemofagocytarną”
- ciężki stan, w którym płyn wycieka z naczyń krwionośnych do tkanek ciała, zwany „zespołem przesiąkania włośniczek”
- zwiększenie aktywności enzymu fosfatazy alkalicznej we krwi
- drżenie mięśni
- łagodne osłabienie mięśni spowodowane uszkodzeniem nerwów
- ciężki stan splątania
- drętwienie twarzy, trudności w poruszaniu mięśniami twarzy i oczu
- duże stężenie bilirubiny we krwi
- skrzep krwi
- wysypka skórna
- podwyższone stężenie białka C-reaktywnego we krwi, który może wskazywać na zakażenie lub stan zapalny
- nowy typ nowotworu rozpoczynający się w komórkach krwi i obejmujący komórki szpiku kostnego.

Niezbyt często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób):
- mrowienie, drętwienie i ból rąk i stóp, trudności w chodzeniu, osłabienie nóg i (lub) ramion oraz trudności w oddychaniu.
- nowy rodzaj nowotworu, który zaczyna rozwijać się w limfocytach T, rodzaju białych krwinek, (wtórny nowotwór złośliwy z limfocytów T)

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli wystąpi którekolwiek z działań niepożądanych wymienionych powyżej. Nie należy próbować samodzielnie leczyć objawów innymi lekami.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek CARVYKTI

Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla lekarzy.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności (EXP) zamieszczonego na etykiecie na pojemniku i worku infuzyjnym po 'EXP'.
Przechowywać lek zamrożony w parach ciekłego azotu (≤ -120°C) do czasu rozmrożenia w celu użycia.
Nie zamrażać ponownie.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek CARVYKTI
Substancją czynną jest cyltakabtagen autoleucel.

Każdy worek infuzyjny CARVYKTI zawiera dyspersję komórek cyltakabtagenu autoleucelu, zawierającą $3{,}2 \times 10^6$ do 1×10^8 CAR-dodatnich, żywotnych limfocytów T, zawieszonych w roztworze kriokonserwującym.
Worek infuzyjny zawiera 30 ml lub 70 ml dyspersji do infuzji.

Pozostałe składniki to roztwór (kriostor CS5) używany do konserwacji zamrożonych komórek (patrz punkt 2, CARVYKTI zawiera DMSO i kanamycynę).

Ten lek zawiera genetycznie zmodyfikowane komórki ludzkie.

Jak wygląda CARVYKTI i co zawiera opakowanie
CARVYKTI to dyspersja komórkowa do infuzji, bezbarwna do białej, w tym z odcieniami bieli, żółci i różu, o pojemności 30 ml lub 70 ml, dostarczana w worku infuzyjnym o pojemności, odpowiednio, 50 ml lub 250 ml, pakowana pojedynczo w aluminiową krio-kasetę.

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

Wytwórca

Janssen Pharmaceutica NV
Suzanne Tassierstraat 8
9052, Ghent
Belgia

Janssen Pharmaceutica NV

Technologiepark-Zwijnaarde 73
9052, Ghent
Belgia

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

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

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

---

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

CARVYKTI nie powinien być napromieniowywany, ponieważ napromieniowanie mogłoby unieczynnić produkt leczniczy.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przystąpieniem do pracy z produktem leczniczym lub jego podawaniem
CARVYKTI powinien być transportowany w obrębie ośrodka w zamkniętych, odpornych na stłuczenie i szczelnych pojemnikach.

Ten produkt leczniczy zawiera ludzkie komórki krwi. Fachowi pracownicy ochrony zdrowia pracujący z produktem CARVYKTI, powinni podjąć odpowiednie środki ostrożności (noszenie rękawic, odzieży ochronnej i ochrony oczu), aby uniknąć potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych.
CARVYKTI musi pozostawać w temperaturze ≤ -120°C przez cały czas, aż do rozmrożenia zawartości worka do infuzji.

Przygotowanie przed podaniem
Należy skoordynować czas rozmrażania i infuzji produktu CARVYKTI; czas infuzji należy potwierdzić z wyprzedzeniem, a czas rozpoczęcia rozmrażania należy dostosować tak, aby produkt CARVYKTI był dostępny do infuzji, gdy pacjent jest gotowy. Produkt leczniczy należy podawać natychmiast po rozmrożeniu, a infuzję należy zakończyć w ciągu 2,5 godziny od rozmrożenia.

- Przed przygotowaniem produktu CARVYKTI należy potwierdzić tożsamość pacjenta, sprawdzając ją z identyfikatorem pacjenta na krio-kasecie CARVYKTI i na Karcie Informacyjnej Serii. Nie należy wyjmować worka infuzyjnego CARVYKTI z krio-kasety, jeśli informacje na etykiecie identyfikacyjnej pacjenta nie odpowiadają danym pacjenta, dla którego jest przeznaczony.
- Po potwierdzeniu identyfikacji pacjenta, worek infuzyjny CARVYKTI powinien zostać wyjęty z krio-kasety.
- Przed rozmrożeniem i po rozmrożeniu worka infuzyjnego należy sprawdzić, czy nie doszło do naruszenia integralności pojemnika, np. pęknięcia lub rozerwania. Nie należy podawać leku, jeśli worek jest uszkodzony; należy wówczas skontaktować się z firmą **Janssen-Cilag International NV lub jej miejscowym przedstawicielem.**

Rozmrażanie
- Przed rozmrożeniem worek infuzyjny należy umieścić w szczelnej plastikowej torbie.
- CARVYKTI należy rozmrażać w temperaturze 37°C±2°C, używając łaźni wodnej lub urządzenia do rozmrażania na sucho, aż w worku infuzyjnym nie będzie widocznego lodu. Całkowity czas od rozpoczęcia rozmrażania do zakończenia rozmrażania nie powinien być dłuższy niż 15 minut.
- Worek infuzyjny należy wyjąć z zamykanej plastikowej torebki i wytrzeć do sucha. Zawartość worka infuzyjnego należy delikatnie wymieszać w celu rozproszenia grudek materiału komórkowego. Jeśli pozostają widoczne grudki komórek, zawartość worka należy nadal delikatnie mieszać. Małe grudki materiału komórkowego powinny ulec rozproszeniu po delikatnym ręcznym wymieszaniu. CARVYKTI nie może być wstępnie filtrowany do innego pojemnika, płukany, odwirowywany i (lub) ponownie zawieszany w nowym podłożu przed infuzją.
- Po rozmrożeniu produktu leczniczego nie należy ponownie zamrażać ani przechowywać w lodówce.

Podanie
- CARVYKTI jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku autologicznego.
- Przed infuzją i w okresie rekonwalescencji należy upewnić się, że tocilizumab i sprzęt ratunkowy są dostępne i mogą zostać użyte. W wyjątkowych przypadkach, gdy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu niedoborów Europejskiej Agencji Leków, należy upewnić się, że na miejscu dostępne są odpowiednie alternatywne środki leczenia CRS zamiast tocilizumabu.
- Należy potwierdzić tożsamość pacjenta za pomocą identyfikatorów pacjenta znajdujących się na worku infuzyjnym CARVYKTI i na Karcie Informacyjnej Serii. Nie należy podawać produktu CARVYKTI, jeśli informacje na etykiecie identyfikacyjnej pacjenta nie odpowiadają danym pacjenta, dla którego jest przeznaczony.
- Po rozmrożeniu całą zawartość worka CARVYKTI należy podać w infuzji dożylnej w ciągu 2,5 godziny w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C), używając zestawów infuzyjnych wyposażonych w filtr liniowy. Czas trwania infuzji wynosi na ogół mniej niż 60 minut.
- NIE używać filtra usuwającego leukocyty.
- Podczas infuzji produktu CARVYKTI należy delikatnie mieszać zawartość worka w celu rozproszenia grudek komórek.
- Po zakończeniu infuzji całej zawartości worka z produktem należy przepłukać linię podającą, łącznie z filtrem liniowym, roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, aby upewnić się, że cały produkt leczniczy został podany.

Środki ostrożności, które należy podjąć w celu usunięcia produktu leczniczego
Niewykorzystany produkt leczniczy i wszystkie materiały, które miały kontakt z produktem CARVYKTI (odpady stałe i płynne) należy traktować i usuwać jako odpady potencjalnie zakaźne, zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałem pochodzącym od człowieka.

Środki jakie należy podjąć w razie przypadkowej ekspozycji
W przypadku przypadkowego narażenia należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałami pochodzenia ludzkiego. Powierzchnie robocze i materiały, które potencjalnie mogły mieć kontakt z CARVYKTI muszą być odkażone odpowiednim środkiem dezynfekcyjnym.