PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 – 1 \times 10^8$ buniek infúzna disperzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

CARVYKTI (ciltakabtagén-autoleucel) je geneticky modifikovaný autológny bunkový liek, ktorý obsahuje T-bunky transdukované *ex vivo* s použitím replikačne nekompetentného lentivírusového vektora kódujúceho chimérový antigénový receptor (*chimeric antigen receptor*, CAR) proti antigénu dozrievania B-buniek (*anti-B cell maturation antigen*, BCMA), ktorý obsahuje dve jednodoménové protilátky spojené s kostimulačnou 4-1BB doménou a signálnou CD3-zeta doménou.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Každý infúzny vak CARVYKTI špecifický pre pacienta obsahuje ciltakabtagén-autoleucel s koncentráciou autológnych T-buniek špecifickou pre šaržu, ktoré sú geneticky modifikované tak, aby exprimovali anti-BCMA chimérový antigénový receptor (CAR-pozitívne životaschopné T-bunky) (pozri časť 4.2). Liek je zabalený v jednom infúznom vaku obsahujúcom bunkovú infúznu disperziu s obsahom $3,2 \times 10^6$ až 1×10^8 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek suspendovaných v kryokonzervačnom roztoku.

Infúzny vak obsahuje 30 ml alebo 70 ml infúznej disperzie.

Zloženie buniek a konečný počet buniek závisí od telesnej hmotnosti pacienta a líši sa medzi šaržami pre jednotlivých pacientov. Okrem T-buniek môžu byť prítomné aj NK bunky (*natural killers*, prirodzené zabíjače).

Kvantitatívne informácie o lieku vrátane celkovej koncentrácie životaschopných buniek, objemu disperzie a celkového počtu CAR+ buniek na vak a dodanú dávku sú uvedené v informačnom liste šarže, ktorý je priložený ku kryokazete používanej na prepravu CARVYKTI.

<u>Pomocné látky so známym účinkom</u>
Jedna dávka CARVYKTI obsahuje 0,05 ml dimetylsulfoxidu (DMSO) na ml a zvyškový kanamycín (pozri časť 4.4).
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzna disperzia
Bezfarebná až biela disperzia vrátane odtieňov bielej, žltej a ružovej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CARVYKTI je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali najmenej jednu predchádzajúcu terapiu vrátane

imunomodulátora a proteazómového inhibítora, preukázali progresiu ochorenia počas poslednej terapie a sú refraktérni na lenalidomid.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

CARVYKTI sa musí podávať v kvalifikovanom liečebnom centre.
Liečba sa má začať pod vedením a dohľadom zdravotníckeho pracovníka, ktorý má skúsenosti s liečbou hematologických malignít a je vyškolený na podávanie a liečbu pacientov liečených CARVYKTI.
Pred infúziou musí mať kvalifikované liečebné centrum k dispozícii najmenej 1 dávku tocilizumabu na použitie v prípade syndrómu uvoľňovania cytokínov (*cytokine release syndrome*, CRS) s prístupom k ďalšej dávke do 8 hodín od každej predchádzajúcej dávky (pozri časť 4.4). Vo výnimočnom prípade, kedy nie je tocilizumab dostupný z dôvodu výpadku uvedenom v katalógu výpadkov Európskej agentúry pre lieky (*European Medicines Agency shortage catalogue*), pred infúziou musí byť k dispozícii prístup k vhodným alternatívnym opatreniam na liečbu CRS namiesto tocilizumabu.
Pred infúziou a počas obdobia zotavenia musí byť k dispozícii pohotovostné vybavenie.

<u>Dávkovanie</u>

CARVYKTI je určený na autológne použitie (pozri časť 4.4).

Liečba pozostáva z jednej infúznej dávky obsahujúcej disperziu CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek v jednom infúznom vaku.
Cieľová dávka je $0,75 \times 10^6$ CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek/kg telesnej hmotnosti (nepresahujúca 1×10^8 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek).

Pacienti s hmotnosťou 100 kg a menej: $0,5 – 1 \times 10^6$ CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek/kg telesnej hmotnosti.
Pacienti s hmotnosťou nad 100 kg: $0,5 – 1 \times 10^8$ CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek (bez ohľadu na hmotnosť).

Pozri priložený Informačný list šarže (*Lot information sheet,* LIS) pre ďalšie informácie týkajúce sa dávky.

Premosťovacia terapia
Pred infúziou CARVYKTI zvážte premosťovaciu terapiu podľa voľby predpisujúceho lekára na zníženie nádorovej záťaže alebo stabilizáciu ochorenia (pozri časť 4.4).

Pred liečbou (režim lymfodeplécie)
Režim lymfodeplécie sa musí odložiť, ak má pacient závažné nežiaduce reakcie z predchádzajúcich premosťovacích terapií (vrátane klinicky významnej aktívnej infekcie, srdcovej toxicity a pľúcnej toxicity) (pozri časť 5.1).
Dostupnosť CARVYKTI sa má potvrdiť pred začatím režimu lymfodeplécie.
Režim lymfodeplécie s použitím cyklofosfamidu 300 mg/m^2 intravenózne a fludarabínu 30 mg/m^2 intravenózne sa má podávať denne počas 3 dní. Infúzia CARVYKTI sa má podať 5 až 7 dní po začatí režimu lymfodeplécie. Ak zníženie toxicity v dôsledku režimu lymfodeplécie na stupeň 1 alebo nižší trvá viac ako 14 dní, čo má za následok oneskorenie podávania CARVYKTI, režim lymfodeplécie sa má znovu zaviesť minimálne 21 dní po prvej dávke prvého lymfodeplečného režimu.
Informácie o úprave dávok cyklofosfamidu a fludarabínu nájdete v príslušných súhrnoch charakteristických vlastností cyklofosfamidu a fludarabínu.

Premedikácia
Všetkým pacientom sa majú podávať nasledujúce predinfúzne lieky 30 až 60 minút pred infúziou CARVYKTI:

- antipyretikum (perorálny alebo intravenózny paracetamol 650 až 1 000 mg)
- antihistaminikum (perorálny alebo intravenózny difenhydramín 25 až 50 mg alebo ekvivalent).

Je potrebné sa vyhnúť použitiu profylaktických systémových kortikosteroidov, pretože môžu interferovať s aktivitou CARVYKTI.

Špeciálne skupiny pacientov
Starší ľudia
U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná úprava dávky.

Pacienti séropozitívni na vírus hepatitídy B (HBV), vírus hepatitídy C (HCV) alebo vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV)
V súčasnosti nie sú žiadne skúsenosti s výrobou CARVYKTI pre pacientov s pozitívnym testom na HIV, aktívnou infekciou HBV alebo aktívnou infekciou HCV. Pred odberom buniek na výrobu sa musí vykonať skríning na HBV, HCV a HIV a iné infekčné činitele.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť CARVYKTI u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené.
K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania
CARVYKTI je len na intravenózne použitie.

NEPOUŽÍVAJTE filter na leukodepléciu.

Príprava CARVYKTI na infúziu
Pred infúziou a počas obdobia zotavovania sa musí zabezpečiť dostupnosť tocilizumabu, alebo vhodných alternatív vo výnimočnom prípade, kedy nie je tocilizumab dostupný z dôvodu výpadku uvedenom v katalógu výpadkov Európskej agentúry pre lieky (*European Medicines Agency shortage catalogue*), a pohotovostného vybavenia.

Pred infúziou sa musí potvrdiť, že totožnosť pacienta sa zhoduje s jedinečnými informáciami o pacientovi na kryokazete CARVYKTI, infúznom vaku a na informačnom liste šarže (pozri časť 4.4).

Liek sa nesmie rozmraziť, kým nie je pripravený na použitie. Načasovanie rozmrazovania a infúzie CARVYKTI má byť koordinované; čas infúzie sa má potvrdiť vopred a čas začiatku rozmrazovania sa musí upraviť tak, aby bol CARVYKTI k dispozícii na infúziu, keď je pacient pripravený. Liek sa má podať ihneď po rozmrazení a infúzia sa má dokončiť do 2,5 hodiny po rozmrazení.

Pre podrobné pokyny týkajúce sa prípravy, podávania, opatrenia, ktoré je potrebné prijať v prípade náhodnej expozícii a likvidácii CARVYKTI, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo/liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Majú sa zvážiť kontraindikácie lymfodeplečnej chemoterapie a podpornej liečby.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť
Musia sa uplatňovať požiadavky na sledovateľnosť liekov určených na použitie pri pokročilých liečebných postupoch na báze buniek. Na zabezpečenie sledovateľnosti sa má názov lieku, číslo šarže a meno ošetreného pacienta uchovávať počas obdobia 30 rokov od dátumu exspirácie lieku.

Všeobecné
Autológne použitie
CARVYKTI je určený výhradne na autológne použitie a za žiadnych okolností sa nesmie podávať iným pacientom. CARVYKTI sa nesmie podávať, ak sa informácie na štítkoch lieku a informačnom liste šarže nezhodujú s identitou pacienta.

Klinické hodnotenie pred infúziou CARVYKTI
Infúzia CARVYKTI sa má odložiť, ak má pacient niektorý z nasledujúcich stavov:

- klinicky významná aktívna infekcia alebo zápalové ochorenia,
- nehematologická toxicita lymfodeplečného režimu s použitím cyklofosfamidu a fludarabínu ≥ 3. stupňa s výnimkou nauzey, vracania, hnačky alebo zápchy 3. stupňa. Infúzia CARVYKTI sa má odložiť, kým sa tieto stavy neupravia na ≤ 1. stupeň,
- aktívna choroba štepu proti hostiteľovi.

U pacientov s aktívnym alebo predchádzajúcim výskytom závažného ochorenia centrálneho nervového systému (CNS) alebo s nedostatočnou funkciou obličiek, pečene, pľúc alebo srdca je pravdepodobné, že budú zraniteľnejší, pokiaľ ide o následky nižšie uvedených nežiaducich reakcií, a vyžadujú si osobitnú pozornosť. Nie sú skúsenosti s používaním CARVYKTI u pacientov s postihnutím CNS myelómom alebo inými už existujúcimi klinicky relevantnými ochoreniami CNS. Účinnosť/bezpečnosť CARVYKTI u pacientov, ktorí predtým dostávali iné anti-BCMA liečby nie je známa.
K dispozícii sú obmedzené dôkazy o účinnosti/bezpečnosti CARVYKTI u opätovne liečených pacientov.

Rýchlo progredujúce ochorenie
Pri posudzovaní vhodnosti pacientov na liečbu CARVYKTI majú lekári posúdiť vplyv rýchlo progredujúceho ochorenia na schopnosť pacientov dostať infúziu CAR-T. Ak ochorenie počas premosťovacej terapie rýchlo postupuje, niektorí pacienti nemusia mať prospech z liečby CARVYKTI kvôli potenciálnemu zvýšenému riziku predčasného úmrtia.

Monitorovanie po infúzii
Pacienti majú byť po infúzii CARVYKTI monitorovaní v kvalifikovanom klinickom zariadení denne počas 14 dní a potom opakovane počas ďalších 2 týždňov po infúzii CARVYKTI z hľadiska prejavov a príznakov CRS, neurologických príhod a iných toxicít (pozri časť 4.4).
Pacienti majú byť poučení, aby zostali v blízkosti kvalifikovaného klinického zariadenia najmenej 4 týždne po infúzii.

<u>Syndróm uvoľňovania cytokínov</u>
Po infúzii CARVYKTI sa môže vyskytnúť syndróm uvoľňovania cytokínov vrátane fatálnych alebo život ohrozujúcich reakcií.

Takmer u všetkých pacientov sa po infúzii CARVYKTI vyskytol CRS, pričom väčšina z týchto prípadov bola 1. alebo 2. stupňa (pozri časť 4.8). Medián času od infúzie CARVYKTI (1. deň) do nástupu CRS bol 7 dní (rozsah: 1 – 23 dní). Približne 83 % pacientov zaznamenalo nástup CRS po 3. dni od podania infúzie CARVYKTI.

Takmer vo všetkých prípadoch bolo trvanie CRS v rozmedzí od 1 do 18 dní (medián trvania 4 dni). Osemdesiatdeväť percent pacientov malo trvanie CRS ≤ 7 dní.

Klinické prejavy a príznaky CRS môžu okrem iného zahŕňať horúčku (s triaškou alebo bez nej), zimnicu, hypotenziu, hypoxiu a zvýšené hladiny pečeňových enzýmov. Potenciálne život ohrozujúce komplikácie CRS môžu zahŕňať srdcovú dysfunkciu, neurologickú toxicitu a hemofagocytárnu lymfohistiocytózu (HLH). Pacienti, u ktorých sa vyvinie HLH, môžu mať zvýšené riziko závažného krvácania. Pacienti majú byť starostlivo sledovaní na prejavy alebo príznaky týchto stavov vrátane horúčky. Rizikové faktory pre závažný CRS zahŕňajú vysokú predinfúznu nádorovú záťaž, aktívnu infekciu a skorý nástup horúčky alebo pretrvávajúcu horúčku po 24 hodinách symptomatickej liečby.

Infúzia CARVYKTI sa má odložiť, ak má pacient pretrvávajúce závažné nežiaduce reakcie z predchádzajúcej lymfodeplečnej alebo premosťovacej terapie (vrátane srdcovej toxicity a pľúcnej toxicity), rýchlu progresiu ochorenia a klinicky významnú aktívnu infekciu (pozri časť 4.2). Má sa poskytnúť vhodná profylaktická a terapeutická liečba infekcií a pred infúziou CARVYKTI sa má zabezpečiť úplný ústup všetkých aktívnych infekcií. Infekcie sa môžu vyskytnúť aj súbežne s CRS a môžu zvýšiť riziko fatálnej udalosti.

Pred infúziou sa má zabezpečiť dostupnosť aspoň jednej dávky tocilizumabu na použitie v prípade CRS. Kvalifikované liečebné centrum musí mať prístup k dodatočnej dávke tocilizumabu do 8 hodín od každej predchádzajúcej dávky. Vo výnimočnom prípade, kedy nie je tocilizumab dostupný z dôvodu výpadku uvedenom v katalógu výpadkov Európskej agentúry pre lieky (*European Medicines Agency shortage catalogue*), musí mať liečebné centrum prístup k vhodným alternatívnym opatreniam namiesto tocilizumabu na liečbu CRS. Pacienti majú byť po infúzii CARVYKTI monitorovaní z hľadiska prejavov a príznakov CRS v kvalifikovanom klinickom zariadení denne počas 14 dní a potom opakovane počas ďalších dvoch týždňov po infúzii CARVYKTI.

Pacienti majú byť poučení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich kedykoľvek objavia prejavy alebo príznaky CRS. Pri prvom prejave CRS sa má stav pacienta okamžite vyhodnotiť z hľadiska potreby hospitalizácie a má sa začať podávať podporná liečba, tocilizumab alebo tocilizumab a kortikosteroidy, ako je uvedené v tabuľke 1 nižšie.

U pacientov s ťažkým alebo nereagujúcim CRS sa má zvážiť posúdenie prítomnosti HLH.
U pacientov s vysokou nádorovou záťažou pred infúziou, skorým nástupom horúčky alebo pretrvávajúcou horúčkou po 24 hodinách sa má zvážiť včasné podávanie tocilizumabu. Počas CRS sa treba vyhnúť použitiu myeloidných rastových faktorov, najmä faktora stimulujúceho kolónie granulocytov a makrofágov (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor,* GM-CSF). Zvážte zníženie východiskovej záťaže ochorenia premosťovacou terapiou pred infúziou CARVYKTI u pacientov s vysokou nádorovou záťažou (pozri časť 4.2).

Manažment syndrómu uvoľňovania cytokínov spojeného s CARVYKTI
Ak existuje podozrenie na CRS, postupujte podľa odporúčaní v tabuľke 1. Podľa potreby sa má podávať podporná starostlivosť pre CRS (okrem iného vrátane antipyretík, intravenózneho podporného podávania tekutín, vazopresorov, doplnkového kyslíka atď.). Je potrebné zvážiť laboratórne testovanie na sledovanie diseminovanej intravaskulárnej koagulácie (DIC), hematologických parametrov, ako aj funkcie pľúc, srdca, obličiek a pečene. U pacientov, u ktorých sa vyvinie CRS a HLH vysokého stupňa, ktoré zostávajú závažné alebo život ohrozujúce, možno po predchádzajúcom podaní tocilizumabu a kortikosteroidov zvážiť iné monoklonálne protilátky zamerané na cytokíny (napríklad anti-IL1 a/alebo anti-TNFα) alebo liečbu zameranú na zníženie a elimináciu CAR-T buniek.

Ak je počas CRS podozrenie na súbežnú neurologickú toxicitu, podávajte:
- kortikosteroidy podľa agresívnejšieho postupu na základe stupňa CRS a stupňa neurologickej toxicity v tabuľkách 1 a 2,
- tocilizumab podľa stupňa CRS v tabuľke 1,
- lieky proti záchvatom podľa stupňa neurologickej toxicity v tabuľke 2.

Tabuľka 1: Usmernenie pre kategorizáciu a manažment CRS

Stupeň CRS[a]	**Tocilizumab[b]**	**Kortikosteroidy[f]**
1. stupeň Teplota ≥ 38 °C[c]	Možno zvážiť podávanie tocilizumabu 8 mg/kg intravenózne (i.v.) počas 1 hodiny (nie viac ako 800 mg).	Neuplatňuje sa

<table>
<tr><td rowspan="2">2. stupeň
Príznaky si vyžadujú a reagujú na miernu intervenciu.

Teplota ≥ 38 °C[c] a:

Hypotenzia, ktorá nevyžaduje vazopresory
a/alebo

Hypoxia vyžadujúca kyslík privádzaný kanylou[e] alebo do blízkosti nosa (blow-by)

alebo

Orgánová toxicita 2. stupňa</td><td>Podávajte tocilizumab 8 mg/kg i.v. počas 1 hodiny (nesmie sa prekročiť hodnota 800 mg).

Opakujte podávanie tocilizumabu každých 8 hodín podľa potreby, ak pacient nereaguje na intravenózne tekutiny do 1 litra alebo na zvýšenie doplnkového kyslíka.</td><td>Zvážte podanie metylprednizolónu 1 mg/kg intravenózne (i.v.) dvakrát denne alebo dexametazónu (napr. 10 mg i.v. každých 6 hodín).</td></tr>
<tr><td colspan="2">Ak nedôjde k zlepšeniu do 24 hodín alebo dôjde k rýchlej progresii, zopakujte podávanie tocilizumabu a zvýšte dávku dexametazónu (20 mg i.v. každých 6 až 12 hodín).

Po 2 dávkach tocilizumabu zvážte alternatívnu anticytokínovú terapiu.[d]

Neprekračujte 3 dávky tocilizumabu počas 24 hodín alebo celkovo 4 dávky.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">3. stupeň
Príznaky si vyžadujú a reagujú na agresívnu intervenciu.

Teplota ≥ 38 °C, a:

Hypotenzia vyžadujúca jeden vazopresor s vazopresínom alebo bez neho
a/alebo

Hypoxia vyžadujúca kyslík privádzaný pomocou vysokoprietokovej nazálnej kanyly[e], tvárovej masky, masky bez rezervoáru alebo Venturiho masky

alebo

Orgánová toxicita 3. stupňa alebo transaminitída 4. stupňa</td><td>Ako v prípade 2. stupňa</td><td>Podajte metylprednizolón 1 mg/kg i.v. dvakrát denne alebo dexametazón (napr. 10 mg i.v. každých 6 hodín).</td></tr>
<tr><td colspan="2">Ak nedôjde k zlepšeniu do 24 hodín alebo dôjde k rýchlej progresii, zopakujte podávanie tocilizumabu a zvýšte dávku dexametazónu (20 mg i.v. každých 6 až 12 hodín).

Ak nedôjde k zlepšeniu do 24 hodín alebo pokračuje rýchla progresia, prejdite na metylprednizolón 2 mg/kg i.v. každých 12 hodín.

Po 2 dávkach tocilizumabu zvážte alternatívnu anticytokínovú terapiu.[d]

Neprekračujte 3 dávky tocilizumabu počas 24 hodín alebo celkovo 4 dávky.</td></tr>
<tr><td>4. stupeň
Život ohrozujúce príznaky.</td><td>Ako v prípade 2. stupňa</td><td>Podávajte dexametazón 20 mg i.v. každých 6 hodín.</td></tr>
</table>

Požiadavky na ventilačnú podporu, kontinuálnu veno-venóznu hemodialýzu (CVVHD). Teplota ≥ 38 °C[c] a: Hypotenzia vyžadujúca viacnásobné vazopresory (bez vazopresínu) a/alebo Hypoxia vyžadujúca kyslík s pozitívnym tlakom (napríklad CPAP, BiPAP, intubácia a mechanická ventilácia) alebo Orgánová toxicita 4. stupňa (okrem transaminitídy)	Po 2 dávkach tocilizumabu zvážte alternatívnu anticytokínovú terapiu[d]. Neprekračujte 3 dávky tocilizumabu počas 24 hodín alebo celkovo 4 dávky. Ak nedôjde k zlepšeniu do 24 hodín, zvážte podanie metylprednizolónu (1 – 2 g i.v., v prípade potreby opakujte každých 24 hodín; znižujte podľa klinickej indikácie) alebo iných imunosupresív (napr. iné anti-T bunkové terapie).

[a] Na základe systému klasifikácie ASTCT 2019 (Lee et al., 2019), upraveného tak, aby zahŕňal orgánovú toxicitu.

[b] Podrobnosti nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku pre tocilizumab. Zvážte alternatívne opatrenia (pozri časti 4.2 a 4.4).

[c] Pripísaná CRS. Horúčka nemusí byť vždy prítomná súčasne s hypotenziou alebo hypoxiou, pretože môže byť maskovaná intervenciami, ako sú antipyretiká alebo anticytokínová terapia (napríklad tocilizumab alebo steroidy). Neprítomnosť horúčky nemá vplyv na rozhodnutie o manažmente CRS. V tomto prípade sa manažment CRS riadi podľa hypotenzie a/alebo hypoxie a závažnejšieho príznaku, ktorý nemožno pripísať žiadnej inej príčine.

[d] V prípade nereagujúceho CRS sa môžu na základe inštitucionálnej praxe zvážiť monoklonálne protilátky zacielené na cytokíny (napríklad anti-IL1, ako je anakinra).

[e] Nízkoprietoková nazálna kanyla má prietok ≤ 6 l/min a vysokoprietoková nazálna kanyla má prietok > 6 l/min.

[f] Pokračujte v používaní kortikosteroidov, kým udalosť nie je 1. stupňa alebo menej; ak je celková expozícia kortikosteroidom dlhšia ako 3 dni, znižujte dávky steroidov.

Neurologické toxicity

Po liečbe CARVYKTI sa často vyskytujú neurologické toxicity a môžu byť smrteľné alebo život ohrozujúce (pozri časť 4.8). Neurologické toxicity zahŕňali ICANS, pohybovú a neurokognitívnu toxicitu (MNT) s prejavmi a príznakmi parkinsonizmu, Guillainov-Barrého syndróm, periférne neuropatie a obrnu kraniálnych nervov. Pacienti majú byť poučení o prejavoch a príznakoch týchto neurologických toxicít a o oneskorenom nástupe niektorých z týchto toxicít. Pacienti majú byť poučení, aby v prípade, že sa kedykoľvek objavia prejavy alebo príznaky niektorej z týchto neurologických toxicít, okamžite vyhľadali lekársku pomoc na ďalšie posúdenie a liečbu.

Syndróm neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS)

U pacientov, ktorí dostávajú CARVYKTI, sa po liečbe CARVYKTI môže vyskytnúť fatálny alebo život ohrozujúci ICANS, a to aj pred nástupom CRS, súbežne s CRS, po odznení CRS alebo v neprítomnosti CRS. Príznaky zahŕňali afáziu, pomalú reč, dysgrafiu, encefalopatiu, zníženú hladinu vedomia a stav zmätenosti.

U pacientov s vysokou nádorovou záťažou sa má zvážiť zníženie východiskovej záťaže ochorenia pomocou premosťovacej terapie pred infúziou CARVYKTI, čo môže znížiť riziko vzniku neurologickej toxicity (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní na prejavy alebo príznaky ICANS štyri týždne po infúzii. Pri prvom prejave ICANS sa má stav pacienta okamžite vyhodnotiť z hľadiska potreby hospitalizácie a má sa začať podávať podporná liečba, ako je uvedené v tabuľke 2 nižšie. Včasná detekcia a agresívna liečba CRS alebo ICANS môže byť dôležitá na zabránenie vzniku alebo zhoršenia neurologickej toxicity. Po zotavení pacientov z CRS a/alebo ICANS pokračujte v ich sledovaní z hľadiska prejavov a príznakov neurologických toxicít.

Manažment neurologickej toxicity spojenej s CARVYKTI
Pri prvom prejave neurologickej toxicity vrátane ICANS sa má zvážiť neurologické vyšetrenie. Vylúčte iné príčiny neurologických príznakov. Poskytnite intenzívnu starostlivosť a podpornú liečbu závažných alebo život ohrozujúcich neurologických toxicít.

Ak je počas udalosti neurologickej toxicity podozrenie na súbežný CRS, podajte:

- kortikosteroidy podľa agresívnejšieho postupu na základe stupňa CRS a stupňa neurologickej toxicity v tabuľkách 1 a 2,
- tocilizumab podľa stupňa CRS v tabuľke 1,
- lieky proti záchvatom podľa stupňa neurologickej toxicity v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Usmernenie pre manažment ICANS

Stupeň ICANS[a]	Kortikosteroidy
1. stupeň Skóre ICE 7 – 9[b] alebo znížená hladina vedomia: prebúdza sa spontánne	Zvážte dexametazón[c] 10 mg intravenózne každých 6 až 12 hodín počas 2 až 3 dní. Zvážte nesedatívne lieky proti záchvatom (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov.
2. stupeň Skóre ICE 3 – 6[b] alebo znížená hladina vedomia: prebúdza sa na hlas	Podávajte dexametazón[c] 10 mg intravenózne každých 6 hodín počas 2 až 3 dní alebo dlhšie pri pretrvávajúcich príznakoch. Ak je celková expozícia kortikosteroidom dlhšia ako 3 dni, zvážte postupné znižovanie dávky steroidov. Zvážte nesedatívne lieky proti záchvatom (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov.
3. stupeň Skóre ICE 0 – 2[b] (Ak je skóre ICE 0, ale pacienta je možné zobudiť (napr. pri vedomí s celkovou afáziou) a je možné vykonať hodnotenie) alebo znížená hladina vedomia: prebúdza sa iba na dotykový podnet alebo záchvaty, buď: • akýkoľvek klinický záchvat, fokálny alebo generalizovaný, ktorý rýchlo ustúpi, alebo • nekonvulzívne záchvaty na EEG, ktoré vymiznú po intervencii alebo zvýšený intrakraniálny tlak (ICP): fokálny/miestny edém pri neurozobrazovaní[d]	Podávajte dexametazón[c] 10 mg – 20 mg intravenózne každých 6 hodín. Ak nedôjde k zlepšeniu po 48 hodinách alebo sa zhorší neurologická toxicita, zvýšte dávku dexametazónu[c] na najmenej 20 mg intravenózne každých 6 hodín; dávku znižujte do 7 dní ALEBO prejdite na vysoké dávky metylprednizolónu (1 g/deň, v prípade potreby opakujte každých 24 hodín; znižujte podľa klinickej indikácie). Zvážte nesedatívne lieky proti záchvatom (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov.

4. stupeň Skóre ICE 0[b] (pacienta nie je možné prebrať a nie je možné vykonať hodnotenie ICE) alebo znížená hladina vedomia buď: • pacienta nie je možné prebrať alebo na prebratie sú potrebné silné alebo opakované dotykové podnety, alebo • strnulosť alebo kóma alebo záchvaty, buď: • život ohrozujúci dlhotrvajúci záchvat (> 5 min), alebo • opakujúce sa klinické alebo elektrické záchvaty bez návratu do východiskového stavu medzi záchvatmi alebo motorické nálezy[e]: • hlboká fokálna motorická slabosť, ako je hemiparéza alebo paraparéza, alebo zvýšený ICP/cerebrálny edém s prejavmi/príznakmi, ako sú: • difúzny edém mozgu na neurozobrazení alebo • decerebrovaný alebo dekortikovaný postoj alebo • obrna šiesteho kraniálneho nervu alebo • papiloedém alebo • Cushingova triáda	Podávajte dexametazón[c] 10 mg – 20 mg intravenózne každých 6 hodín. Ak nedôjde k zlepšeniu po 24 hodinách alebo sa zhorší neurologická toxicita, prejdite na vysoké dávky metylprednizolónu (1 – 2 g/deň, v prípade potreby opakujte každých 24 hodín; znižujte podľa klinickej indikácie). Zvážte nesedatívne lieky proti záchvatom (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov. Pri podozrení na zvýšený intrakraniálny tlak (ICP)/cerebrálny edém zvážte hyperventiláciu a hyperosmolárnu liečbu. Podávajte vysoké dávky metylprednizolónu (1 – 2 g/deň, v prípade potreby opakujte každých 24 hodín; znižujte podľa klinickej indikácie) a zvážte konzultáciu s neurológom a/alebo neurochirurgom.

EEG = elektroencefalogram; ICE = encefalopatia spojená s imunitnými efektorovými bunkami
Poznámka: Stupeň a manažment ICANS sa určuje podľa najzávažnejšej udalosti (skóre ICE, hladina vedomia, záchvat, motorické nálezy, zvýšený ICP/cerebrálny edém), ktorú nemožno pripísať žiadnej inej príčine.

[a] Kritériá ASTCT 2019 pre klasifikáciu neurologickej toxicity (Lee et al., 2019).

[b] Ak sa dá pacient prebrať a je schopný absolvovať hodnotenie (ICE), vyhodnoťte podľa tabuľky 3 nižšie.

[c] Všetky odkazy na podávanie dexametazónu sú dexametazón alebo ekvivalent.

[d] Intrakraniálne krvácanie s pridruženým edémom alebo bez neho sa nepovažuje za neurotoxicitu a je vylúčené z klasifikácie ICANS. Môže sa klasifikovať podľa CTCAE v5.0.

[e] Tremor a myoklonus spojené s terapiami imunitnými efektorovými bunkami sa môžu klasifikovať podľa CTCAE v5.0, ale neovplyvňujú klasifikáciu ICANS.

Tabuľka 3: Hodnotenie encefalopatie spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (ICE)

Nástroj na hodnotenie encefalopatie spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (ICE)	
	Body
Orientácia: orientovaný, pokiaľ ide o rok, mesiac, mesto, nemocnicu	4
Pomenovanie: dokáže pomenovať 3 objekty (napr. ukáže na hodiny, pero, gombík)	3
Splnenie príkazov: (napr. „Ukážte mi 2 prsty“ alebo „Zavrite si oči a vyplazte jazyk“)	1
Písanie: dokáže napísať štandardnú vetu	1
Pozornosť: počítanie od 100 nadol po desiatich	1

[a] Nástroj na hodnotenie ICE:

- Skóre 10: Žiadne poškodenie
- Skóre 7 – 9: 1. stupeň ICANS

- Skóre 3 – 6: 2. stupeň ICANS
- Skóre 0 – 2: 3. stupeň ICANS
- Skóre 0: pacient sa nedá prebrať a nie je schopný vykonať hodnotenie ICE: 4. stupeň ICANS

Pohybová a neurokognitívna toxicita s prejavmi a príznakmi parkinsonizmu
V štúdiách s CARVYKTI bola hlásená neurologická pohybová a neurokognitívna toxicita s prejavmi a príznakmi parkinsonizmu. Pozoroval sa súbor príznakov s variabilným nástupom zahŕňajúci viac ako jednu oblasť príznakov vrátane pohybových príznakov (napr. mikrografia, tremor, bradykinéza, rigidita, zhrbené držanie tela, šuchtavá chôdza), kognitívnych príznakov (napr. strata pamäti, poruchy pozornosti, zmätenosť) a zmeny osobnosti (napr. znížená miera výrazu tváre, afektívne oploštenie, maskovitý výraz tváre, apatia), často s nenápadným nástupom (napr. mikrografia, afektívne oploštenie), čo u niektorých pacientov prerástlo do neschopnosti pracovať alebo postarať sa o seba. Väčšina týchto pacientov vykazovala kombináciu dvoch alebo viacerých faktorov, ako je vysoká nádorová záťaž na začiatku (plazmatické bunky kostnej drene ≥ 80 % alebo M-spike v sére ≥ 5 g/dl alebo voľný ľahký reťazec v sére ≥ 5 000 mg/l), predchádzajúci CRS 2. stupňa alebo vyššieho, predchádzajúci ICANS a vysoká expanzia a perzistencia CAR-T buniek. Liečba levodopou/karbidopou (n = 4) nebola účinná na zlepšenie symptomatológie u týchto pacientov.

Pacienti majú byť sledovaní na prejavy a príznaky parkinsonizmu, ktoré môžu mať oneskorený nástup, a majú dostať podpornú liečbu.

Guillainov-Barrého syndróm
Po liečbe CARVYKTI bol hlásený Guillainov-Barrého syndróm (GBS). Hlásené príznaky zahŕňajú príznaky zodpovedajúce Millerovmu-Fisherovmu variantu GBS, motorickú slabosť, poruchy reči a polyradikuloneuritídu (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť sledovaní na prítomnosť GBS. Pacienti, u ktorých sa objaví periférna neuropatia, majú byť vyšetrení na GBS. V závislosti od závažnosti toxicity sa má uvažovať o liečbe intravenóznym imunoglobulínom (IVIG) a o prechode na plazmaferézu.

Periférna neuropatia
V štúdiách s CARVYKTI bol hlásený výskyt periférnej neuropatie, vrátane senzorickej, motorickej alebo senzomotorickej.

Pacienti majú byť sledovaní na prejavy a príznaky perifférnych neuropatií. V závislosti od závažnosti a progresie prejavov a príznakov sa má zvážiť liečba krátkodobými systémovými kortikosteroidmi.

Obrna kraniálnych nervov
V štúdiách s CARVYKTI bol hlásený výskyt obrny 7., 3., 5. a 6. kraniálneho nervu, z ktorých niektoré boli obojstranné; vyskytlo sa zhoršenie obrny kraniálnych nervov po zlepšení a výskyt periférnej neuropatie u pacientov s obrnou kraniálnych nervov.

Pacienti majú byť sledovaní na prejavy a príznaky obrny kraniálnych nervov. V závislosti od závažnosti a progresie prejavov a príznakov sa má zvážiť liečba krátkodobými systémovými kortikosteroidmi.

<u>Dlhodobé a opakujúce sa cytopénie</u>
Pacienti môžu vykazovať cytopénie počas niekoľkých týždňov po lymfodeplečnej chemoterapii a infúzii CARVYKTI a majú byť liečení podľa miestnych usmernení. V štúdiách s CARVYKTI mali takmer všetci pacienti jednu alebo viac cytopenických nežiaducich reakcií 3. alebo 4. stupňa. Väčšina pacientov mala medián času od infúzie po prvý nástup cytopénie 3. alebo 4. stupňa menej ako dva týždne, pričom väčšina pacientov sa zotavila na 2. alebo nižší stupeň do 30. dňa (pozri časť 4.8).

Pred infúziou CARVYKTI a po nej sa má sledovať krvný obraz. Pri trombocytopénii sa má zvážiť podporná liečba transfúziami. Dlhotrvajúca neutropénia bola spojená so zvýšeným rizikom infekcie. Myeloidné rastové faktory, najmä GM-CSF, majú potenciál zhoršiť príznaky CRS a neodporúčajú sa počas prvých 3 týždňov po liečbe CARVYKTI alebo do vymiznutia CRS.

Závažné infekcie a febrilná neutropénia
U pacientov po infúzii CARVYKTI sa vyskytli závažné infekcie, vrátane život ohrozujúcich alebo smrteľných infekcií (pozri časť 4.8).
Pred liečbou a počas liečby CARVYKTI sa majú pacienti monitorovať z hľadiska prejavov a príznakov infekcie a majú byť primerane liečení. Profylaktické antimikrobiálne látky sa majú podávať podľa miestnych usmernení. Je známe, že infekcie komplikujú priebeh a liečbu súbežného CRS. Pacienti s klinicky významnou aktívnou infekciou nemajú začať liečbu CARVYKTI, kým infekcia nie je pod kontrolou.

V prípade febrilnej neutropénie sa má infekcia vyhodnotiť a primerane liečiť širokospektrálnymi antibiotikami, tekutinami a inou podpornou starostlivosťou, ako je to medicínsky indikované.

U pacientov liečených CARVYKTI môže byť zvýšené riziko závažných/smrteľných infekcií COVID-19. Pacienti majú byť poučení o dôležitosti preventívnych opatrení.

Vírusová reaktivácia
U pacientov liečených liekmi namierenými proti B bunkám môže dôjsť k reaktivácii HBV, ktorá v niektorých prípadoch vedie k fulminantnej hepatitíde, zlyhaniu pečene a smrti.

V súčasnosti nie sú žiadne skúsenosti s výrobou CARVYKTI pre pacientov s pozitívnym testom na HIV, aktívnou infekciou HBV alebo aktívnou infekciou HCV. Pred odberom buniek na výrobu sa musí vykonať skríning na HBV, HCV a HIV a iné infekčné činitele (pozri časť 4.2).

U pacientov liečených liekom CARVYKTI, ktorí predtým dostávali aj iné imunosupresívne lieky, bola hlásená reaktivácia vírusu John Cunningham (JC) vedúca k progresívnej multifokálnej leukoencefalopatii (PML, z angl. progressive multifocal leukoencephalopathy). Boli hlásené prípady so smrteľnými následkami.

Hypogamaglobulinémia
U pacientov používajúcich CARVYKTI sa môže vyskytnúť hypogamaglobulinémia.

Po liečbe CARVYKTI sa majú monitorovať hladiny imunoglobulínov; pri IgG < 400 mg/dl sa má podať IVIG. Liečba podľa štandardných usmernení, vrátane antibiotickej alebo antivírusovej profylaxie a monitorovania infekcií.

Imunitne sprostredkovaná enterokolitída
U pacientov sa môže vyvinúť imunitne sprostredkovaná enterokolitída, ktorá sa môže objaviť niekoľko mesiacov po infúzii lieku Carvykti. V niektorých prípadoch môže byť refraktérna na liečbu kortikosteroidmi, a preto môže byť potrebné zvážiť iné možnosti liečby. Vyskytli sa prípady gastrointestinálnej perforácie vrátane smrteľných následkov.

Sekundárne malignity vrátane malignít myeloidného a T-bunkového pôvodu
U pacientov liečených liekom CARVYKTI sa môžu vyvinúť sekundárne malignity. Po liečbe hematologických malignít s CAR T-bunkovou liečbou zacielenou proti BCMA alebo CD19, vrátane lieku CARVYKTI, boli hlásené T-bunkové malignity. T-bunkové malignity, vrátane CAR-pozitívnych malignít boli hlásené v priebehu niekoľkých týždňov až niekoľkých rokov po podaní priamej CAR T-bunkovej liečby zacielenej proti CD19 alebo BCMA. Vyskytli sa smrteľné prípady.

Pacienti majú byť celoživotne sledovaní z hľadiska vzniku sekundárnych malignít. V prípade výskytu sekundárnej malignity je potrebné kontaktovať spoločnosť za účelom hlásenia a získania pokynov na odber vzoriek pacienta na testovanie sekundárnej malignity T-bunkového pôvodu. U pacientov s infekciou HIV kontaktujte spoločnosť za účelom testovania sekundárnych malignít vratáne tých, ktoré nemajú T-bunkový pôvod.

U pacientov po infúzii CARVYKTI sa vyskytol myelodysplastický syndróm (MDS) a akútna myeloidná leukémia (AML) vrátane prípadov s fatálnymi následkami (pozri časť 4.8).

Interferencia s virologickým testovaním
Z dôvodu obmedzených a krátkych úsekov identickej genetickej informácie medzi lentivírusovým vektorom použitým na výrobu CYRVYKTI a HIV, niektoré testy na nukleové kyseliny HIV (NAT) môžu poskytnúť falošne pozitívne výsledky.

Darovanie krvi, orgánov, tkanív a buniek
Pacienti liečení CARVYKTI nemajú darovať krv, orgány, tkanivá a bunky na transplantáciu. Tieto informácie sú uvedené v Pohotovostnej karte pacienta, ktorá sa má poskytnúť pacientovi.

Precitlivenosť
Pri infúzii CARVYKTI sa môžu vyskytnúť alergické reakcie. V dôsledku dimetylsulfoxidu (DMSO) alebo reziduálneho kanamycínu v CARVYKTI sa môžu vyskytnúť závažné reakcie z precitlivenosti, vrátane anafylaxie. Pacienti majú byť 2 hodiny po infúzii starostlivo sledovaní na prejavy a príznaky závažnej reakcie. Okamžite liečiť a primerane manažovať pacientov podľa závažnosti reakcie z precitlivenosti.

Dlhodobé sledovanie
Očakáva sa, že pacienti sa zaregistrujú a budú sa sledovať v registri za účelom lepšieho porozumenia dlhodobej bezpečnosti a účinnosti CARVYKTI.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne farmakokinetické alebo farmakodynamické štúdie liekových interakcií s CARVYKTI.

Súbežné podávanie látok, o ktorých je známe, že inhibujú funkciu T-buniek, sa formálne neskúmalo. Súbežné podávanie látok, o ktorých je známe, že stimulujú funkciu T-buniek, sa neskúmalo a účinky nie sú známe.

Niektorí pacienti potrebovali v klinických štúdiách CARVYKTI na zvládnutie CRS tocilizumab, kortikosteroidy a anakinru. CARVYKTI po podaní tocilizumabu naďalej expanduje a pretrváva. V štúdii MMY2001 mali pacienti liečení tocilizumabom (n = 68) o 81 % vyššiu hodnotu C_{max} CARVYKTI a o 72 % vyššiu hodnotu AUC_{0-28d} CARVYKTI v porovnaní s pacientmi (n = 29), ktorí nedostávali tocilizumab. Pacienti, ktorí dostávali kortikosteroidy (n = 28), mali o 75 % vyššiu hodnotu C_{max} a o 112 % vyššiu hodnotu AUC_{0-28d} v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali kortikosteroidy (n = 69). Okrem toho pacienti, ktorí dostávali anakinru (n = 20), mali o 41 % vyššiu hodnotu C_{max} a o 72 % vyššiu hodnotu AUC_{0-28d} v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali anakinru (n = 77). V štúdii MMY3002 boli výsledky týkajúce sa tocilizumabu a kortikosteroidu v súlade so štúdiou MMY2001.

Živé očkovacie látky
Bezpečnosť imunizácie živými vírusovými očkovacími látkami počas liečby CARVYKTI alebo po nej sa neskúmala. Ako preventívne opatrenie sa neodporúča očkovanie živými vírusovými očkovacími látkami počas obdobia najmenej 6 týždňov pred začiatkom lymfodeplečnej chemoterapie, počas liečby CARVYKTI a až do zotavenia imunity po liečbe CARVYKTI.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku / antikoncepcia u mužov a žien
Stav gravidity u žien vo fertilnom veku sa má overiť pred začatím liečby CARVYKTI.
Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o expozícii na poskytnutie odporúčania týkajúceho sa trvania antikoncepcie po liečbe CARVYKTI.

V klinických štúdiách sa pacientkam vo fertilnom veku odporúčalo, aby používali vysoko účinnú metódu antikoncepcie, a pacienti mužského pohlavia s partnerkami v reprodukčnom veku alebo

ktorých partnerky boli gravidné, boli poučení, aby používali bariérovú metódu antikoncepcie až do jedného roka po tom, čo pacient resp. pacientka dostali CARVYKTI.

Informácie o potrebe antikoncepcie u pacientok, ktoré dostávajú lymfodeplečnú chemoterapiu, nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku pre lymfodeplečnú chemoterapiu.

Gravidita
Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití CARVYKTI u gravidných žien. S CARVYKTI sa neuskutočnili žiadne štúdie reprodukčnej a vývinovej toxicity na zvieratách. Nie je známe, či má CARVYKTI potenciál preniesť sa na plod a spôsobiť fetálnu toxicitu.

Preto sa CARVYKTI neodporúča používať počas gravidity alebo u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Gravidné ženy majú byť poučené o možných rizikách pre plod. Gravidita po liečbe CARVYKTI sa má prediskutovať s ošetrujúcim lekárom.

Gravidné ženy, ktoré dostali CARVYKTI, môžu mať hypogamaglobulinémiu. Má sa zvážiť posúdenie hladín imunoglobulínu u novorodencov matiek liečených CARVYKTI.

Dojčenie
Nie je známe, či sa CARVYKTI vylučuje do ľudského mlieka. Ženy, ktoré dojčia, majú byť poučené o možnom riziku pre dojčené dieťa.
Po podaní CARVYKTI sa má rozhodnutie o zvážení dojčenia prediskutovať s ošetrujúcim lekárom.

Fertilita
Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku CARVYKTI na fertilitu. Účinky CARVYKTI na samčiu a samičiu fertilitu sa v štúdiách na zvieratách nehodnotili (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

CARVYKTI má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.
Vzhľadom na možnosť neurologických príhod sú pacienti, ktorí dostávajú CARVYKTI, vystavení riziku zmeny alebo zníženia vedomia alebo koordinácie počas 8 týždňov po infúzii CARVYKTI (pozri časť 4.4). Pacientov treba poučiť, aby počas tohto počiatočného obdobia a v prípade nového nástupu akýchkoľvek neurologických príznakov neviedli vozidlá a nevykonávali nebezpečné povolania alebo činnosti, ako je obsluha ťažkých alebo potenciálne nebezpečných strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu
Bezpečnosť CARVYKTI sa hodnotila u 396 dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostávali infúziu CARVYKTI, v troch otvorených klinických štúdiách: Štúdia MMY2001 (N = 106), ktorá zahŕňala pacientov z hlavnej kohorty fázy 1b/2 (Spojené štáty americké; n = 97) a ďalšej kohorty (Japonsko; n = 9), štúdia fázy 2 MMY2003 (N = 94) a štúdia fázy 3 MMY3002 (N = 196). Pacienti, ktorí dokončia štúdiu MMY2001, MMY2003 alebo MMY3002, sú oprávnení na zaradenie do samostatnej dlhodobej nadväzujúcej štúdie (MMY4002).

Najčastejšie nežiaduce reakcie po podaní CARVYKTI (≥ 20 %) boli neutropénia (90 %), pyrexia (85 %), CRS (83 %), trombocytopénia (60 %), anémia (60 %), muskuloskeletálna bolesť (40 %), lymfopénia (38 %), únava (35 %), leukopénia (34 %), hypotenzia (34 %), hypogamaglobulinémia (33 %), hnačka (32 %), infekcia horných dýchacích ciest (32 %), zvýšená hladina transamináz (26 %), bolesť hlavy (25 %), nauzea (23 %) a kašeľ (22 %).

Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 44 % pacientov; závažné nežiaduce reakcie hlásené u ≥ 2 % pacientov boli CRS (11 %), pneumónia (9 %), sepsa (5 %), vírusová infekcia (5 %), neutropénia (4 %), obrna kraniálnych nervov (4 %), ICANS (4 %), encefalopatia (3 %), infekcia horných dýchacích ciest (3 %), bakteriálne infekcie (2 %), gastroenteritída (2 %), febrilná neutropénia (2 %),

trombocytopénia (2 %), hemofagocytová lymfohistiocytóza (2 %), motorická dysfunkcia (2 %), dyspnoe (2 %), hnačka (2 %) a zlyhanie obličiek (2 %).

Najčastejšie (≥ 5 %) nehematologické nežiaduce reakcie ≥ 3. stupňa boli zvýšená hladina transamináz (11 %), pneumónia (11 %), febrilná neutropénia (8 %), sepsa (7 %), pyrexia (7 %), zvýšenie gamaglutamyltransferázy (6 %), hypotenzia (6 %), bakteriálna infekcia (5 %) a hypogamaglobulinémia (5 %).

Najčastejšími (≥ 20 %) hematologickými abnormalitami ≥ 3. stupňa boli neutropénia (89 %), trombocytopénia (45 %), anémia (44 %), lymfopénia (36 %) a leukopénia (33 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií
Tabuľka 4 sumarizuje nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u pacientov dostávajúcich CARVYKTI. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie. V rámci skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 4: Nežiaduca reakcia u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených CARVYKTI

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok	Incidencia (%)	
			Všetky stupne	≥ 3. stupeň
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Bakteriálna infekcia[*#]	14	5
		Infekcia horných dýchacích ciest*	32	2
		Vírusová infekcia[*]	19	4
		Pneumónia[*#]	14	11
	Časté	Sepsa[1#]	9	7
		Gastroenteritída[2]	6	1
		Infekcia močových ciest[3]	5	2
		Plesňová infekcia[*]	3	< 1
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Časté	Sekundárna malignita myeloidného pôvodu[#]	4	4
	Menej časté	Sekundárna malignita T-bunkového pôvodu	1	1
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Neutropénia[*]	90	89
		Trombocytopénia	60	45
		Anémia[4]	60	44
		Leukopénia	34	33
		Lymfopénia	38	36
		Koagulopatia[5]	12	3
	Časté	Febrilná neutropénia	8	8
		Lymfocytóza	3	1
Poruchy imunitného systému	Veľmi časté	Hypogamaglobulinémia[*]	33	5
		Syndróm uvoľňovania cytokínov[#]	83	4
	Časté	Hemofagocytárna lymfohistiocytóza[#]	3	2
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Hypokalciémia	16	3
		Hypofosfatémia	17	4
		Znížená chuť do jedla	16	1
		Hypokaliémia	17	2
		Hypoalbuminémia	11	< 1

		Hyponatriémia	10	2
		Hypomagneziémia	12	< 1
		Hyperferitinémia[6]	10	2
Psychické poruchy	Časté	Delírium[7]	3	< 1
		Zmeny osobnosti[8]	3	1
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Encefalopatia[9#]	14	3
		Syndróm neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami[#]	11	2
		Porucha motorickej funkcie[10]	13	2
		Závrat[*]	13	1
		Bolesť hlavy	25	0
		Poruchy spánku[11]	10	1
	Časté	Afázia[12]	5	< 1
		Obrna kraniálnych nervov[13]	7	1
		Paréza[14]	1	< 1
		Ataxia[15]	4	< 1
		Tremor[*]	5	< 1
		Neurotoxicita[#]	1	1
		Periférna neuropatia[16]	7	1
	Menej časté	Guillainov-Barrého syndróm	< 1	< 1
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté	Tachykardia[*]	14	1
	Časté	Srdcové arytmie[17]	4	2
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypotenzia[*]	34	6
		Hypertenzia	11	4
		Krvácanie[18#]	11	2
	Časté	Trombóza[*]	4	1
		Syndróm kapilárneho presakovania	1	0
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Hypoxia[*]	13	4
		Dyspnoe[19#]	14	3
		Kašeľ[*]	22	0
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka[20]	32	3
		Nevoľnosť	23	< 1
		Vracanie	12	0
		Zápcha	15	0
	Časté	Bolesť brucha[*]	9	0
	Časté	Imunitne sprostredkovaná enterokolitída		
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Hyperbilirubinémia	3	1
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka[*]	9	0
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Muskuloskeletálna bolesť[*]	40	3
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Zlyhanie obličiek[21]	7	4
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Pyrexia	85	7
		Únava[*]	35	4
		Zimnica	15	0
		Edém[22]	16	1
		Bolesť[*]	11	1
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšená hladina transamináz[*]	26	11

		Zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy	10	6
	Časté	Zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu	7	1
		Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi	8	3

Nežiaduce reakcie sú hlásené s použitím MedDRA verzie 26.1

[#] Zahŕňa fatálny následok/následky.

[*] Na základe spoločného termínu.

[1] Sepsa zahŕňa bakteriémiu, bakteriálnu sepsu, kandidovú sepsu, bakteriémiu súvisiacu s použitím pomôcok, enterokokovú bakteriémiu, enterokokovú sepsu, hemofilovú sepsu, neutropenickú sepsu, pseudomonálnu bakteriémiu, pseudomonálnu sepsu, sepsu, septický šok, stafylokokovú bakteriémiu, streptokokovú sepsu, systémovú kandidózu a urosepsu.

[2] Gastroenteritída zahŕňa bakteriálnu enterokolitídu, infekčnú enterokolitídu, vírusovú enterokolitídu, enterovírusovú infekciu, gastroenteritídu, kryptosporidiálnu gastroenteritídu, rotavírusovú gastroenteritídu, salmonelovú gastroenteritídu, vírusovú gastroenteritídu, gastroenteritídu Escherichia coli, gastrointestinálnu infekciu a infekciu hrubého čreva.

[3] Infekcia močových ciest zahŕňa cystitídu, infekciu močových ciest spôsobenú baktériami rodu Escherichia, infekciu močových ciest, bakteriálnu infekciu močových ciest a vírusovú infekciu močových ciest.

[4] Anémia zahŕňa anémiu, hypochrómnu anémiu, anémiu z nedostatku železa a bledosť.

[5] Koagulopatia zahŕňa predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, zníženú hladinu fibrinogénu v krvi, abnormálny výsledok koagulačného testu, predĺženie koagulačného času, koagulopatiu, diseminovanú intravaskulárnu koaguláciu, hypofibrinogenémiu, zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru, zvýšenie hladiny protrombínu a predĺžený protrombínový čas.

[6] Hyperferitinémia zahŕňa hyperferitinémiu a zvýšenú hladinu sérového feritínu.

[7] Delírium zahŕňa agitovanosť, delírium, dezorientáciu, euforickú náladu, halucinácie, podráždenosť a nepokoj.

[8] Zmeny osobnosti zahŕňajú afektívnu labilitu, apatiu, afektívne oploštenie, ľahostajnosť, zmenu osobnosti a zníženú mieru výrazu tváre.

[9] Encefalopatia zahŕňa amnéziu, bradyfréniu, kognitívnu poruchu, stav zmätenosti, zníženú hladinu vedomia, poruchu pozornosti, encefalopatiu, letargiu, poruchu pamäti, mentálnu poruchu, zmeny duševného stavu, psychomotorickú retardáciu a pomalé reakcie na podnety.

[10] Motorická dysfunkcia zahŕňa agrafiu, bradykinéziu, rigiditu (fenomén ozubeného kolesa), abnormálnu koordináciu, dysgrafiu, extrapyramídovú poruchu, ptózu očných viečok, mikrografiu, motorickú dysfunkciu, svalovú rigiditu, svalové kŕče, svalové napätie, svalovú slabosť, myoklonus, parkinsonizmus, abnormálne držanie tela a stereotypiu.

[11] Porucha spánku zahŕňa hypersomniu, nespavosť, poruchu spánku a somnolenciu.

[12] Afázia zahŕňa afáziu, dyzartriu, pomalú reč a poruchu reči.

[13] Obrna kraniálnych nervov zahŕňa Bellovu obrnu, paralýzu kraniálnych nervov, poruchu tvárového nervu, paralýzu tváre, parézu tváre, paralýzu III. nervu, obrnu trojklanného nervu a paralýzu VI. nervu.

[14] Paréza zahŕňa parézu, hemiparézu a obrnu peroneálneho nervu.

[15] Ataxia zahŕňa ataxiu, poruchu rovnováhy, dysmetriu a poruchu chôdze.

[16] Periférna neuropatia zahŕňa periférnu neuropatiu, periférnu motorickú neuropatiu, periférnu senzomotorickú neuropatiu, periférnu senzorickú neuropatiu a polyneuropatiu.

[17] Srdcové arytmie zahŕňajú fibriláciu predsiení, flutter predsiení, úplnú atrioventrikulárnu blokádu, atrioventrikulárnu blokádu druhého stupňa, supraventrikulárnu tachykardiu, ventrikulárne extrasystoly a ventrikulárnu tachykardiu.

[18] Krvácanie zahŕňa krvácanie v mieste katétra, krvácanie do mozgu, spojovkové krvácanie, kontúziu, epistaxu, kontúziu oka, krvácanie do gastrointestinálneho traktu, hematemézu, hematochézu, hematóm, hematúriu, hemoptýzu, hematóm v mieste infúzie, krvácanie do dolnej časti gastrointestinálneho traktu, kontúziu ústnej dutiny, postprocedurálne krvácanie, pulmonálne krvácanie, retinálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie, subarachnoidálne krvácanie a subdurálny hematóm.

[19] Dyspnoe zahŕňa akútne respiračné zlyhanie, dyspnoe, dyspnoe pri námahe, respiračné zlyhanie, tachypnoe a sipot.

[20] Hnačka zahŕňa kolitídu a hnačku.

[21] Renálne zlyhanie zahŕňa akútne poškodenie obličiek, zvýšený kreatinín v krvi, chronické ochorenie obličiek, renálne zlyhanie a poruchu funkcie obličiek.

[22] Edém zahŕňa edém tváre, retenciu tekutín, generalizovaný edém, hypervolémiu, lokalizovaný edém, edém, periférny edém, edém podnebia, periorbitálny edém, periférny opuch, pľúcnu kongesciu, pľúcny edém, edém mieška a opuch jazyka.

Zo 196 pacientov v štúdii MMY3002 došlo u 20 pacientov, ktorí mali ochorenie s vyšším rizikom, k skorej a rýchlej progresii pri premosťovacej terapii pred infúziou CARVYKTI a dostali CARVYKTI ako následnú liečbu (pozri časť 5.1). U týchto pacientov bola MNT hlásená u jedného pacienta (5 %) a bola mierna (1. alebo 2. stupňa). CRS bol hlásený vo vyššej miere pre 3. a 4. stupeň (25 %), vrátane

prípadov CRS komplikovaných HLH (10 %) alebo DIC (10 %). ICANS bola hlásená vo vyššej miere (35 %) a závažnosti (10 %) pre 3. stupeň. Päť pacientov zomrelo na fatálne udalosti súvisiace s CARVYKTI (2 v dôsledku krvácania v súvislosti s HLH alebo DIC a 3 v dôsledku fatálnych infekcií).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm uvoľňovania cytokínov
CRS bol hlásený u 83 % pacientov (n = 330); u 79 % pacientov (n = 314) sa vyskytli udalosti CRS 1. alebo 2. stupňa, u 4 % pacientov (n = 15) udalosti CRS 3. alebo 4. stupňa a u < 1 % pacientov (n = 1) CRS udalosti 5. stupňa. Deväťdesiatosem percent pacientov (n = 324) sa z CRS zotavilo. Trvanie CRS bolo ≤ 18 dní u všetkých pacientov okrem jedného, ktorý mal trvanie CRS 97 dní komplikované sekundárnou HLH s následným fatálnym koncom. Medzi najčastejšie (≥ 10 %) prejavy alebo príznaky súvisiace s CRS patrili pyrexia (82 %), hypotenzia (28 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) (12 %) a hypoxia (10 %). Pokyny na monitorovanie a manažment nájdete v časti 4.4.

Neurologické toxicity
Neurologická toxicita sa vyskytla u 23 % pacientov (n = 90); u 6 % pacientov (n = 22) sa vyskytla neurologická toxicita 3. alebo 4. stupňa a u 1 % pacientov (n = 3) neurologická toxicita 5. stupňa (jeden prípad v dôsledku ICANS, jeden v dôsledku neurologickej toxicity s pretrvávajúcim parkinsonizmom a jeden v dôsledku encefalopatie). Okrem toho u jedenástich pacientov došlo k úmrtiu pri pretrvávajúcej neurologickej toxicite v čase; osem úmrtí bolo spôsobených infekciou (vrátane dvoch úmrtí u pacientov s pretrvávajúcimi prejavmi a príznakmi parkinsonizmu, ako je uvedené nižšie) a po jednom úmrtí v dôsledku respiračného zlyhania, zastavenia srdcovej a dýchacej činnosti a intraparenchýmového krvácania. Pokyny na monitorovanie a manažment nájdete v časti 4.4.

Syndróm neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS)
V súhrnných štúdiách (N = 396) sa ICANS vyskytol u 11 % pacientov (n = 45), pričom u 2 % (n = 8) sa vyskytol ICANS 3. alebo 4. stupňa a u < 1 % (n = 1) ICANS 5. stupňa. Príznaky zahŕňali afáziu, pomalú reč, dysgrafiu, encefalopatiu, zníženú hladinu vedomia a stav zmätenosti. Medián času od infúzie CARVYKTI do prvého nástupu ICANS bol 8 dní (rozsah: 2 až 15 dní, s výnimkou 1 pacienta s nástupom po 26 dňoch) a medián trvania bol 3 dni (rozsah: 1 až 29 dní s výnimkou 1 pacienta, u ktorého došlo k následnému fatálnemu výsledku po 40 dňoch).

Pohybová a neurokognitívna toxicita s prejavmi a príznakmi parkinsonizmu
Z 90 pacientov v súhrnných štúdiách (N = 396), u ktorých sa vyskytla neurotoxicita, malo deväť pacientov mužského pohlavia neurologickú toxicitu s viacerými príznakmi parkinsonizmu odlišnými od ICANS. Maximálne stupne toxicity parkinsonizmu boli: 1. stupeň (n = 1), 2. stupeň (n = 2), 3. stupeň (n = 6). Medián nástupu parkinsonizmu bol 38,0 dní (rozsah: 14 až 914 dní) od infúzie CARVYKTI. Jeden pacient (3. stupeň) zomrel na neurologickú toxicitu s pretrvávajúcim parkinsonizmom 247 dní po podaní CARVYKTI a dvaja pacienti (2. a 3. stupeň) s pretrvávajúcim parkinsonizmom zomreli z infekčných príčin 162 a 119 dní po podaní CARVYKTI. Jeden pacient sa uzdravil (3. stupeň). U zvyšných 5 pacientov pretrvávali príznaky parkinsonizmu až 996 dní po podaní CARVYKTI. Všetci 9 pacienti mali v anamnéze predchádzajúci CRS (n = 1 1. stupeň; n = 6 2. stupeň; n = 1 3. stupeň; n = 1 4. stupeň), zatiaľ čo 6 z 9 pacientov mali predchádzajúci ICANS (n = 5 1. stupeň; n = 1 3. stupeň).

Guillainov-Barrého syndróm
V súhrnných štúdiách (N = 396) bol u jedného pacienta po liečbe CARVYKTI hlásený GBS. Hoci sa príznaky GBS po liečbe steroidmi a IVIG zlepšili, pacient zomrel 139 dní po podaní CARVYKTI v dôsledku encefalopatie po gastroenteritíde s pretrvávajúcimi príznakmi GBS.

Periférna neuropatia
V súhrnných štúdiách (N = 396) sa u 28 pacientov vyvinula periférna neuropatia, ktorá sa prejavovala ako senzorická, motorická alebo senzomotorická neuropatia. Medián času do nástupu príznakov bol 58 dní (rozsah: 1 až 914 dní), medián trvania periférnych neuropatií bol 142 dní (rozsah: 1 až 1 062 dní) vrátane pacientov s pretrvávajúcou neuropatiou. Z týchto 28 pacientov sa u 5 vyskytla periférna neuropatia 3. alebo 4. stupňa (ktorá u 1 pacienta ustúpila bez akejkoľvek liečby a u ďalších 4

pacientov pretrvávala, vrátane jedného pacienta, u ktorého sa zlepšila po liečbe dexametazónom). Zo zostávajúcich 23 pacientov s periférnou neuropatiou ≤ 2. stupňa periférna neuropatia ustúpila bez akejkoľvek liečby u 7 pacientov, po liečbe duloxetínom u 3 pacientov a u ďalších 9 pacientov pretrvávala.

Obrna kraniálnych nervov
V súhrnných štúdiách (N = 396) sa u 27 pacientov vyskytla obrna kraniálnych nervov. Medián času do nástupu bol 22 dní (rozsah: 17 až 101 dní) po infúzii CARVYKTI a medián času do ústupu bol 61 dní (rozsah: 1 až 443 dní) od nástupu príznakov.

Dlhotrvajúce a opakujúce sa cytopénie
Cytopénie 3. alebo 4. stupňa v 1. deň po podaní dávky, ktoré sa neupravili na 2. alebo nižší stupeň do 30. dňa po infúzii CARVYKTI, zahŕňali trombocytopéniu (33 %), neutropéniu (28 %), lymfopéniu (21 %) a anémiu (3 %). Po 60. dni od podania CARVYKTI sa u 23 %, pacientov vyskytla lymfopénia, u 21 % neutropénia, u 7% anémia a u 4 % trombocytopénia 3. alebo 4. stupňa po počiatočnom zotavení z cytopénie 3. alebo 4. stupňa.

Tabuľka 5 uvádza incidencie cytopénií 3. alebo 4. stupňa, ktoré sa vyskytli po tom, čo podanie dávky neviedlo k zotaveniu na 2. alebo nižší stupeň do 30. respektíve 60. dňa.

Tabuľka 5: Incidencia dlhotrvajúcich a opakujúcich sa cytopénií po liečbe CARVYKTI (N = 396)

	3./4. stupeň (%) po dávke v 1. deň	**Počiatočný 3./4. stupeň (%) bez zotavenia[a] na ≤ 2. stupeň do 30. dňa**	**Počiatočný 3./4. stupeň (%) bez zotavenia[a] na ≤ 2. stupeň do 60. dňa**	**Výskyt 3./4. stupňa (%) > 60. deň (po počiatočnom zotavení[a] z 3./4. stupňa)**
Trombocytopénia	191 (48 %)	132 (33 %)	76 (19 %)	14 (4 %)
Neutropénia	381 (96 %)	111 (28 %)	44 (11 %)	81 (21 %)
Lymfopénia	394 (99 %)	97 (25 %)	45 (11 %)	91 (23%)
Anémia	184 (47 %)	10 (3 %)	10 (3 %)	26 (7 %)

[a] Laboratórny výsledok s najhorším stupňom toxicity sa používa pre kalendárny deň. Definícia zotavenia: pacient musí mať 2 po sebe nasledujúce výsledky ≤ 2. stupňa v rôznych dňoch, ak je obdobie zotavenia ≤ 10 dní.
Poznámky: Do analýzy sú zahrnuté laboratórne výsledky hodnotené po 1. dni až do 100. dňa v prípade MMY2001 a MMY2003 alebo do 112. dňa v prípade MMY3002 alebo do začiatku následnej liečby, podľa toho, čo nastane skôr.
Trombocytopénia: 3./4. stupeň – počet krvných doštičiek < 50 000 buniek/µl.
Neutropénia: 3./4. stupeň – počet neutrofilov < 1 000 buniek/µl.
Lymfopénia: 3./4. stupeň – počet lymfocytov < 0,5 × 10^9 buniek/l.
Anémia: 3. stupeň – hemoglobín < 8 g/dl. 4. stupeň, ktorý nie je definovaný laboratórnym počtom podľa NCI-CTCAE v5.
Percentá sú založené na počte liečených pacientov.

Závažné infekcie
Infekcie sa vyskytli u 54 % pacientov (n = 213); u 18 % pacientov (n = 73) sa vyskytli infekcie 3. alebo 4. stupňa a fatálne infekcie (pneumónia súvisiaca s ochorením COVID-19, pneumónia, sepsa, kolitída spôsobená *Clostridium difficile*, septický šok, bronchopulmonálna aspergilóza, pseudomonálna sepsa, neutropenická sepsa a pľúcny absces) sa vyskytli u 4 % pacientov (n = 17) sa vyskytli u 4 % pacientov (n = 17). Najčastejšie hlásenými (≥ 2 %) infekciami 3. alebo vyššieho stupňa boli pneumónia, pneumónia súvisiaca s ochorením COVID-19 a sepsa. Febrilná neutropénia sa pozorovala u 6 % pacientov a u 2 % sa vyskytla závažná febrilná neutropénia.
Pokyny na monitorovanie a manažment nájdete v časti 4.4.

Hypogamaglobulinémia
V súhrnných štúdiách (N = 396) sa hypogamaglobulinémia vyskytla u 34 % pacientov, pričom u 5 % pacientov sa vyskytla hypogamaglobulinémia 3. stupňa. Laboratórne hladiny IgG klesli po infúzii pod 500 mg/dl u 91 % (360/396) pacientov liečených CARVYKTI. Hypogamaglobulinémia buď ako nežiaduca reakcia, alebo laboratórna hladina IgG pod 500 mg/dl sa po infúzii vyskytla u 92 % (364/396) pacientov. Päťdesiatosem percent pacientov dostalo IVIG po CARVYKTI buď z dôvodu nežiaducej reakcie, alebo profylaxie. Pokyny na monitorovanie a manažment nájdete v časti 4.4.

Imunogenita
Imunogenita CARVYKTI sa hodnotila pomocou validovaného testu na detekciu väzobných protilátok proti CARVYKTI pred podaním dávky a vo viacerých časových bodoch po infúzii. V zlúčených štúdiách (n = 363) bolo 23 % (83/363) pacientov s vhodnými vzorkami pozitívnych na protilátky proti CAR vznikajúce počas liečby.
Nebol žiadny jasný dôkaz toho, že pozorované protilátky proti CAR ovplyvňujú kinetiku počiatočnej expanzie a perzistencie, účinnosti alebo bezpečnosti CARVYKTI.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neexistujú žiadne údaje o prejavoch alebo následkoch predávkovania CARVYKTI.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, iné antineoplastické látky, ATC kód: L01XL05

Mechanizmus účinku
CARVYKTI je geneticky modifikovaná autológna imunoterapia z T-buniek cielená proti BCMA, ktorá zahŕňa preprogramovanie pacientových vlastných T-buniek transgénom kódujúcim chimérový antigénový receptor (CAR), ktorý identifikuje a eliminuje bunky exprimujúce BCMA. BCMA sa primárne exprimuje na povrchu buniek línie B malígneho mnohopočetného myelómu, ako aj B-buniek a plazmatických buniek neskorého štádia. Proteín CAR v lieku CARVYKTI obsahuje dve jednodoménové protilátky zacielené na BCMA, ktoré majú vysokú aviditu proti ľudskému BCMA, kostimulačnej doméne 4-1BB a signalizačnej cytoplazmatickej doméne CD3-zeta (CD3ζ). Po naviazaní na bunky exprimujúce BCMA podporuje CAR aktiváciu T-buniek, expanziu a elimináciu cieľových buniek.

Farmakodynamické účinky
Experimenty s kokultiváciou *in vitro* ukázali, že cytotoxicita a uvoľňovanie cytokínov (interferón-gama, [IFN-γ], faktor nekrotizujúci nádory alfa [TNF-α], interleukín [IL]-2) sprostredkované ciltakabtagén autoleucelom boli závislé od BCMA.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

CARTITUDE-1 (štúdia MMY2001)
MMY2001 bola otvorená, jednoramenná, multicentrická štúdia fázy 1b/2 hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť CARVYKTI na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali aspoň 3 predchádzajúce línie antimyelómovej liečby, vrátane proteazómového inhibítora, imunomodulátora a protilátky proti CD38, a u ktorých došlo k progresii ochorenia počas alebo do 12 mesiacov po poslednom režime. Pacienti so známym aktívnym závažným ochorením centrálneho nervového systému (CNS) alebo s ochorením CNS v anamnéze vrátane mnohopočetného myelómu, pacienti, ktorí boli predtým vystavení inej anti-BCMA liečbe, alogénnej transplantácii kmeňových buniek v priebehu 6 mesiacov pred aferézou, prebiehajúcou liečbou imunosupresívami, s klírensom kreatinínu < 40ml/min, absolútnou koncentráciou lymfocytov < 300/µl, s hodnotou pečeňových transamináz > 3 násobok hornej hranice normálu, s ejekčnou frakciou srdca < 45 % alebo s aktívnou závažnou infekciou, boli zo štúdie vylúčení.

Celkovo 113 pacientov podstúpilo leukaferézu; CARVYKTI bol vyrobený pre všetkých pacientov. Šestnásť pacientov nebolo liečených CARVYKTI (n = 12 po leukaferéze a n = 4 po lymfodeplečnej terapii), a to buď z dôvodu stiahnutia súhlasu pacientom (n = 5), progresívneho ochorenia (n = 2) alebo úmrtia (n = 9).

Medián času u 97 liečených pacientov odo dňa po prijatí materiálu na leukaferézu vo výrobnom zariadení do uvoľnenia lieku na infúziu bol 29 dní (rozsah: 23 až 64 dní) a medián času od počiatočnej leukaferézy po infúziu CARVYKTI bol 47 dní (rozsah: 41 až 167 dní).

Po leukaferéze a pred podaním CARVYKTI dostalo 73 z 97 pacientov (75 %) premosťovaciu terapiu. Látky, ktoré sa najčastejšie používali ako premosťovacie terapie (≥ 20 % pacientov), zahŕňali dexametazón: 62 pacientov (63,9 %), bortezomib: 26 pacientov (26,8 %), cyklofosfamid: 22 pacientov (22,7 %) a pomalidomid: 21 pacientov (21,6 %).

CARVYKTI bol podaný ako jedna intravenózna infúzia 5 až 7 dní po začatí lymfodeplečnej chemoterapie (cyklofosfamid 300 mg/m^2 intravenózne denne a fludarabín 30 mg/m^2 intravenózne denne počas 3 dní). Deväťdesiatsedem pacientov dostalo CARVYKTI s mediánom dávky 0,71 × 10^6 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek/kg (rozsah: 0,51 až 0,95 × 10^6 buniek/kg). Všetci pacienti boli hospitalizovaní počas podávania infúzie CARVYKTI a minimálne 10 dní po nej.

Tabuľka 6: Súhrn demografických a východiskových charakteristík pacientov

Analyzovaný súbor	**Všetci liečení (N = 97)**	**Všetci s leukaferézou (N = 113)**
Vek (roky)		
Kategória n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65 – 75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Medián (rozsah)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)
Pohlavie		
Muži n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Ženy n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Rasa		
Domorodí Američania alebo pôvodní obyvatelia Aljašky	1 (1)	1 (1)
Ázijská	1 (1)	1 (1)
Čierna alebo afroamerická	17 (17,5)	17 (15)
Pôvodní obyvatelia Havajských ostrovov alebo iných tichomorských ostrovov	1 (1)	1 (1)
Biela	69 (71)	83 (73,5)
Viacnásobná	0	0
Neuvedená	8 (8)	10 (9)
Skóre ECOG pred podaním infúzie n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
Štádium ISS na začiatku štúdie n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
Klírens kreatinínu/eGFR (MDRD) (ml/min/1,73 m^2) Medián (rozsah)	88,44 (41,8; 242,9)	73,61 (36,2; 177,8)
Čas od počiatočnej diagnózy mnohopočetného myelómu po zaradenie (roky)		

Medián (rozsah)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
Prítomnosť extramedulárnych plazmocytómov n (%) Áno Nie	 13 (13) 84 (87)	 NA[a] NA[a]
Cytogenetické riziko na začiatku štúdie n (%) Štandardné riziko Vysoké riziko Del17p T(4;14) T(14;16) Neznáme	 68 (70) 23 (24) 19 (20) 3 (3) 2 (2) 6 (6)	 70 (62) 28 (25) 22 (19,5) 5 (4) 3 (3) 15 (13)
Expresia BCMA v nádore (%) Medián (rozsah)	80 (20; 98)	80 (20; 98)
Počet línií predchádzajúcej liečby mnohopočetného myelómu Medián (rozsah)	6 (3,18)	5 (3; 18)
Predchádzajúca liečba PI + ImiD + protilátky proti CD38 n (%)	97 (100)	113 (100)
Predchádzajúca autológna SCT n (%)	87 (90)	99 (88)
Predchádzajúca alogénna SCT n (%)	8 (8)	8 (7)
Refraktérny v ktoromkoľvek bode na predchádzajúcu liečbu n (%)	97 (100)	113 (100)
Refraktérny na PI+ImiD + protilátky proti CD38 n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Refraktérny na poslednú líniu predchádzajúcej liečby n (%)	96 (99)	112 (99)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ISS = medzinárodný systém určovania štádia (*International Staging System*); PI = proteazómový inhibítor; ImiD = imunomodulačné liečivo; SCT = transplantácia kmeňových buniek (*Stem cell transplant*); NA = neuplatňuje sa.

[a] Plazmacytómy sa nehodnotili do času pred lymfodepléciou.

Výsledky účinnosti boli založené na celkovej miere odpovede stanovenej nezávislým hodnotiacim výborom na základe kritérií IMWG (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti pre štúdiu MMY2001

Analyzovaný súbor	**Všetci liečení (N = 97)**	**Všetci s leukaferézou (N = 113)**
Celková miera odpovede (sCR [a] + VGPR + PR) n (%)] 95 % IS (%)	95 (97,9) (92,7; 99,7)	95 (84,1) (76,0; 90,3)
Striktná kompletná odpoveď (sCR) [a] n (%)]	80 (82,5)	80 (70,8)
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (*very good partial reponse*, VGPR) n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
Čiastočná odpoveď (*partial response*, PR) n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
Trvanie odpovede (*duration of response*, DOR)[b] (mesiace) Medián (95 % IS)	NO (28,3; NO)	-
DOR, ak je najlepšou odpoveď sCR[a] (mesiace) Medián (95 % IS)	NO (28,3; NO)	-
Čas do odpovede (mesiace) Medián (rozpätie)	0,95 (0,9; 10,7)	-
Miera negativity MRD n (%)[c] 95 % IS (%)	56 (57,7) (47,3; 67,7)	56 (49,6) (40,0; 59,1)
Pacienti s negatívnou MRD s sCR n (%)[c] 95 % IS (%)	42 (43,3) (33,3; 53,7)	42 (37,2) (28,3; 46,8)

IS = interval spoľahlivosti, MRD = minimálne reziduálna choroba, NO = nemožno odhadnúť
Poznámky: Na základe mediánu trvania sledovania 28 mesiacov

[a] Všetky kompletné odpovede boli striktné CR (*complete response*).

[b] Odhadovaná miera DOR bola 60,3 % (95 % IS: 49,6 %; 69,5 %) po 24 mesiacoch a 51,2 % (95 % IS: 39,0 %; 62,1 %) po 30 mesiacoch.

[c] Do úvahy sa berú len hodnotenia MRD (prah testovania 10^{-5}) v priebehu 3 mesiacov od dosiahnutia CR/sCR do úmrtia / progresie / následnej liečby (výlučne). Všetky kompletné odpovede boli striktné CR. Miera MRD negativity [(%) 95 % IS] u hodnotiteľných pacientov (n = 61) bola 91,8 % (81,9 %; 97,3 %).

CARTITUDE-4 (štúdia MMY3002)
MMY3002 je randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia fázy 3, v ktorej sa hodnotí účinnosť CARVYKTI na liečbu pacientov s relabujúcim mnohopočetným myelómom refraktérnym na lenalidomid, ktorí predtým dostávali aspoň 1 predchádzajúcu líniu liečby s použitím proteazómového inhibítora a imunomodulátora. Celkovo bolo randomizovaných 419 pacientov, ktorí dostávali buď sekvenciu aferézy, premosťovacej liečby, lymfodeplécie a CARVYKTI (n = 208), alebo štandardnú liečbu, ktorá podľa výberu lekára zahŕňala daratumumab, pomalidomid a dexametazón alebo bortezomib, pomalidomid a dexametazón (n = 211).

Zo štúdie boli vylúčení pacienti so známym aktívnym alebo predchádzajúcim postihnutím centrálneho nervového systému, s klinickými príznakmi meningeálneho postihnutia mnohopočetného myelómu, Parkinsonovou chorobou alebo inou neurodegeneratívnou poruchou v anamnéze, predchádzajúcou expozíciou inej anti-BCMA liečbe alebo bunkovej terapii CAR-T zameranej na akýkoľvek cieľ, alogénnou transplantáciou kmeňových buniek v priebehu 6 mesiacov pred aferézou alebo prebiehajúcou liečbou imunosupresívami alebo s autológnou transplantáciou kmeňových buniek v priebehu 12 týždňov pred aferézou.

Zo 419 pacientov, ktorí boli randomizovaní (208 na CARVYKTI a 211 na štandardnú liečbu), bolo 57 % mužov, 75 % belochov, 3 % černochov alebo Afroameričanov a 7 % Hispáncov alebo Latinskoameričanov. Medián veku pacientov bol 61 rokov (rozsah: 28 až 80 rokov). Pacienti dostávali v priemere 2 (rozsah: 1 až 3) predchádzajúce línie liečby a 85 % pacientov dostalo predchádzajúcu autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT). Deväťdesiatdeväť percent pacientov bolo refraktérnych na poslednú líniu predchádzajúcej liečby. Štyridsaťosem percent bolo refraktérnych na proteazómový inhibítor (PI) a 100 % bolo refraktérnych na imunomodulátor.

Všetkých 208 pacientov randomizovaných do ramena s CARVYKTI podstúpilo aferézu. Po aferéze a pred podaním CARVYKTI dostalo všetkých 208 randomizovaných pacientov premosťovaciu terapiu predpísanú protokolom (štandardná liečba). Z týchto 208 pacientov nebolo 12 liečených CARVYKTI z dôvodu progresie ochorenia (n = 10) alebo úmrtia (n = 2) a u 20 pacientov došlo k progresii pred infúziou CARVYKTI, ale boli schopní dostať CARVYKTI ako následnú liečbu.

U 176 pacientov, ktorí dostali CARVYKTI ako štúdiovú liečbu, bol medián času odo dňa nasledujúceho po prijatí materiálu na aferézu vo výrobnom zariadení do uvoľnenia produktu na infúziu 44 dní (rozsah: 25 až 127 dní) a medián času od prvej aferézy po infúziu CARVYKTI bol 79 dní (rozsah: 45 dní až 246 dní).

CARVYKTI bol podaný ako jedna intravenózna infúzia 5 až 7 dní po začatí lymfodeplečnej chemoterapie (cyklofosfamid 300 mg/m^2 intravenózne denne a fludarabín 30 mg/m^2 intravenózne denne počas 3 dní) s mediánom dávky 0,71 × 10^6 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek/kg (rozsah: 0,39 až 1,07 × 10^6 buniek/kg).

Primárnym meradlom účinnosti bolo prežívanie bez progresie (PFS) analyzované na základe súboru analýzy ITT (s úmyslom liečiť). Po mediáne sledovania 15,9 mesiaca bol medián PFS 11,8 mesiaca (95 % IS: 9,7; 13,8) pre rameno so štandardnou liečbou a NO (95 % IS: 22,8; NO) pre rameno s CARVYKTI (pomer rizík: 0,26 [95 % IS: 0,18; 0,38], p-hodnota < 0,0001). Odhadovaná miera PFS po 12 mesiacoch bola 75,9 % (95 % IS: 69,4 %; 81,1 %) v ramene s CARVYKTI a 48,6 % (95 % IS: 41,5 %; 55,3 %) v ramene so štandardnou liečbou. V skupine s CARVYKTI sa nedosiahol odhadovaný medián trvania odpovede (DOR). V skupine so štandardnou liečbou bol odhadovaný medián DOR 16,6 mesiaca (95 % IS: (12,9; NO). Po mediáne sledovania 15,9 mesiaca nebolo možné

v skupine s CARVYKTI odhadnúť medián celkového prežívania (OS) (95 % IS: NO, NO), v skupine so štandardnou liečbou (pomer rizík: 0,78 [95 % IS: 0,50; 1,20]; p-hodnota = 0,2551) bol medián celkového prežívania 26,7 mesiaca (95 % IS: 22,5; NO).

Zo 176 pacientov, ktorí dostávali CARVYKTI ako štúdiovú liečbu, nebolo možné odhadnúť medián prežívania bez progresie (PFS) (95 % IS: nemožno odhadnúť; nemožno odhadnúť) s mierou PFS po 12 mesiacoch 89,7 %. Celková miera odpovede (ORR) u týchto pacientov bola 99,4 % (95 % IS: 96,9 %; 100,0 %). Miera CR/sCR bola 86,4 % (95 % IS: 80,4 %; 91,1 %).

Aktualizované výsledky účinnosti pre štúdiu MMY3002

V druhej priebežnej analýze špecifikovanej protokolom v štúdii MMY3002 pri mediáne sledovania 33,6 mesiaca nebol v skupine s CARVYKTI dosiahnutý medián PFS. Medián OS nebol dosiahnutý ani v jednej skupine. Jednorazová infúzia CARVYKTI preukazuje štatisticky významné zlepšenie OS u účastníkov liečených s CARVYKTI v porovnaní so štandardnou liečbou. Výsledky PFS sú uvedené v tabuľke 8 a na obrázku 1. Výsledky OS sú uvedené v tabuľke 8 a na obrázku 2.

Tabuľka 8: Súhrn výsledkov účinnosti pre štúdiu MMY3002 (súbor analýzy ITT)

	CARVYKTI (N = 208)	**Štandardná liečba (N = 211)**
Prežívanie bez progresie[a,b]		
Počet udalostí, n (%)	89 (42,8)	153 (72,5)
Medián, mesiace [95 % IS][c]	NO [34,5; NO]	11,8 [9,7; 14,0]
Pomer rizík [95 % IS][d]	0,29 [0,22; 0,39]	
Miera kompletnej alebo lepšej odpovede[b,e], % [95 % IS]	73,1 [66,5; 79,0]	21,8 [16,4; 28,0]
p-hodnota[f]	< 0,0001	
Celková miera odpovede (ORR)[b,e], % [95 % IS]	84,6 [79,0; 89,2]	67,3 [60,5; 73,6]
p-hodnota[f]	< 0,0001	
Celková miera negativity MRD[e], % [95 % IS]	60,6 [53,6; 67,3]	15,6 [11,0; 21,3]
p-hodnota[g]	< 0,0001	
Celkové prežívanie (OS)[a]		
Počet udalostí (%)	50 (24,0 %)	83 (39,3 %)
Počet cenzurovaných (%)	158 (76,0 %)	128 (60,7 %)
Medián, mesiace [95 % IS][c]	NO [NO; NO]	NO [37,75; NO]
Pomer rizík [95 % IS][h]	0,55 [0,39; 0,79]	
p-hodnota[i]	0,0009	

Kľúč: NO = nemožno odhadnúť, IS = interval spoľahlivosti.

Poznámky: Súbor analýzy Intent-to-Treat pozostáva z pacientov, ktorí boli randomizovaní v štúdii.

[a] Druhá priebežná analýza (ukončenie zberu údajov: 1. máj 2024) s mediánom trvania sledovania 33,6 mesiacov.

[b] Podľa konsenzu Medzinárodnej pracovnej skupiny pre myelóm (IMWG), hodnotené počítačovým algoritmom

[c] Kaplanov-Meierov odhad

[d] Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík; zahŕňa len udalosti PFS, ktoré sa vyskytli viac ako 8 týždňov po randomizácii. Pomer rizík < 1 znamená výhodu pre skupinu s CARVYKTI. Pri všetkých stratifikovaných analýzach bola stratifikácia založená na voľbe skúšajúceho (PVd alebo DPd), štádiu podľa ISS (I, II, III) a počte predchádzajúcich línií (1 vz. 2 alebo 3) podľa randomizácie.

[e] Primárna analýza (ukončenie zberu údajov: 1. november 2022) s mediánom trvania sledovania 15,9 mesiacov.

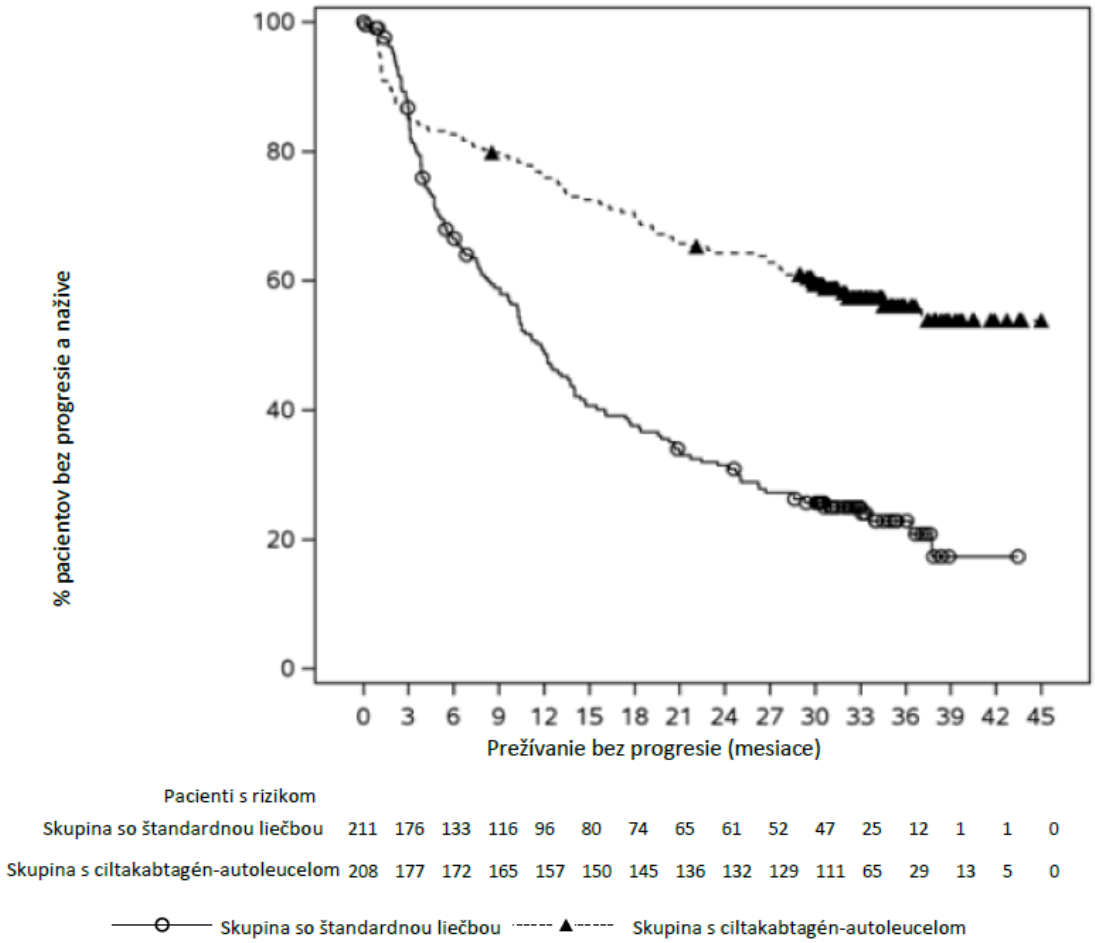
[f] Stratifikovaný Cochranov-Mantelov-Haenszelov chí-kvadrát test

[g] Fisherov presný test

[h] Pomer rizík a 95 % IS z Coxovho proporcionálneho modelu rizík s liečbou ako jedinou vysvetľujúcou premennou a stratifikovanou na základe voľby skúšajúceho (PVD alebo DPD), štádia podľa ISS (I, II, III) a počtu predchádzajúcich línií (1 vz. 2 alebo 3) podľa randomizácie. Pomer rizík < 1 znamená výhodu pre skupinu s CARVYKTI.

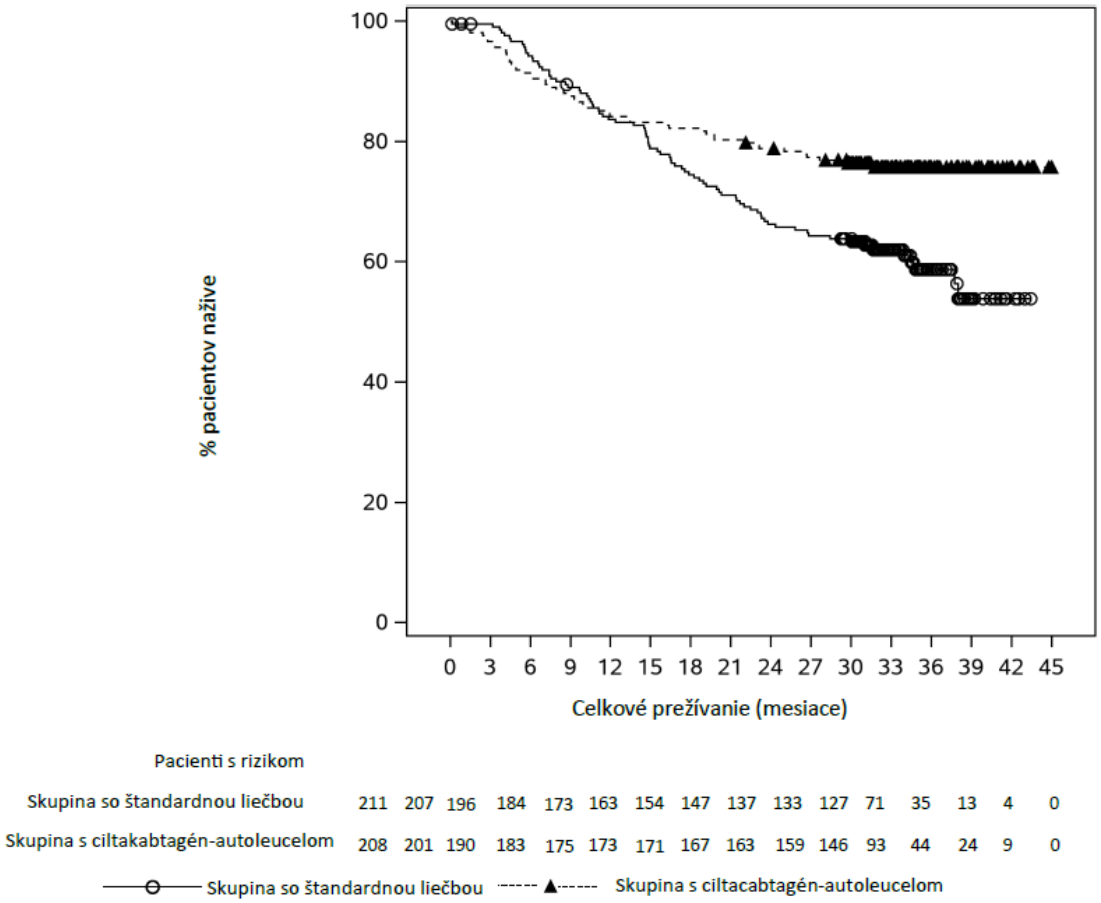
[i] p-hodnota je založená na log-rank teste stratifikovanom na základe voľby skúšajúceho (PVd alebo DPd), štádia podľa ISS (I, II, III) a počtu predchádzajúcich línií (1 vz. 2 alebo 3) podľa randomizácie.

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka pre aktualizované výsledky PFS; súbor analýzy ITT (štúdia MMY3002)



Poznámky: PFS na základe druhej priebežnej analýzy s mediánom trvania sledovania 33,6 mesiaca. Súbor analýzy ITT (Intent-to-Treat) pozostáva z pacientov, ktorí boli randomizovaní v štúdii.
Kľúč: Skupina so štandardnou starostlivosťou = PVd alebo DPd; skupina s ciltakabtagén-autoleucelom = sekvencia aferézy, premosťovacia liečba (PVd alebo DPd), kondicionačný režim (cyklofosfamid a fludarabín) a infúzia cilta-cel.
Kľúč: PVd = pomalidomid-bortezomib-dexametazón; DPd = daratumumab-pomalidomid-dexametazón.

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka pre aktualizované výsledky celkového prežívania; súbor analýzy ITT (štúdia MMY3002)



Poznámky: OS na základe druhej priebežnej analýzy s mediánom trvania sledovania 33,6 mesiaca. Súbor analýzy ITT (Intent-to-Treat) pozostáva z pacientov, ktorí boli randomizovaní v štúdii.
Kľúč: Skupina so štandardnou starostlivosťou = PVd alebo DPd; skupina s ciltakabtagén-autoleucelom = sekvencia aferézy, premosťovacia liečba (PVd alebo DPd), kondicionačný režim (cyklofosfamid a fludarabín) a infúzia cilta-cel.
Kľúč: PVd = pomalidomid-bortezomib-dexametazón; DPd = daratumumab-pomalidomid-dexametazón

Pediatrická populácia
Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s CARVYKTI vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s mnohopočetným myelómom (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) CARVYKTI sa v štúdii MMY2001 hodnotila u 97 dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali jednu infúziu CARVYKTI pri strednej dávke 0,71 × 10^6 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek/kg (rozsah: 0,51 × 10^6 až 0,95 × 10^6 buniek/kg).

Po jednej infúzii vykazoval CARVYKTI počiatočnú fázu expanzie, po ktorej nasledoval rýchly pokles a potom pomalší pokles. Pozorovala sa však vysoká interindividuálna variabilita.

Tabuľka 9: Farmakokinetické parametre CARVYKTI u pacientov s mnohopočetným myelómom

Parameter	Súhrnné štatistiky	N = 97
C_{max} (kópie/µg genómovej DNA)	Priemer (SD), n	48692 (27174), 97
t_{max} (deň)	Medián (rozsah), n	12,71 (8,73 – 329,77), 97
AUC_{0-28d} (kópie*deň/µg genómovej DNA)	Priemer (SD), n	504496 (385380), 97

$AUC_{0\text{-posl.}}$ (kópie*deň/µg genómovej DNA)	Priemer (SD), n	1098030 (1387010), 97
$AUC_{0\text{-6m}}$ (kópie*deň/µg genómovej DNA)	Priemer (SD), n	1033373 (1355394), 96
$t_{1/2}$ (deň)	Priemer (SD), n	23,5 (24,2), 42
$t_{posl.}$ (deň)	Medián (rozsah), n	125,90 (20,04 – 702,12), 97

Po expanzii buniek sa u všetkých pacientov pozorovala fáza perzistencie CARVYKTI. V čase analýzy (n = 65) bol medián času návratu hladín transgénu CAR v periférnej krvi na východiskovú úroveň pred podaním dávky približne 100 dní (rozsah: 28 – 365 dní) po infúzii. PK CARVYKTI sa hodnotila u 176 dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom refraktérnym na lenalidomid v štúdii MMY3002 a vo všeobecnosti bola v súlade s výsledkami štúdie MMY2001.

Detegovateľné expozície CARVYKTI v kostnej dreni naznačujú distribúciu CARVYKTI zo systémovej cirkulácie do kostnej drene. Podobne ako hladiny transgénov v krvi aj hladiny transgénov kostnej drene časom klesali a vykazovali vysokú interindividuálnu variabilitu.

Špeciálne skupiny pacientov
Farmakokinetika CARVYKTI (C_{max} a $AUC_{0\text{-28d}}$) nebola ovplyvnená vekom (rozsah: 27 – 78 rokov vrátane pacientov vo veku < 65 rokov (n = 215; 64,8 %), 65 – 75 rokov (n = 105; 31,6 %) a > 75 rokov (n = 12; 3,6 %).

Podobne farmakokinetika CARVYKTI (C_{max} a $AUC_{0\text{-28d}}$) nebola ovplyvnená pohlavím, telesnou hmotnosťou a rasou.

Porucha funkcie obličiek
Štúdie s CARVYKTI, zamerané na pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili. Hodnoty C_{max} a $AUC_{0\text{-28d}}$ pre CARVYKTI boli u pacientov s miernou dysfunkciou obličiek (60 ml/min ≤ klírens kreatinínu [CRCl] < 90 ml/min) alebo so stredne ťažkou dysfunkciou obličiek (30 ml/min ≤ klírens kreatinínu [CRCL] < 60 ml/min) podobné ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek (CRCl ≥ 90 ml/min).

Porucha funkcie pečene
Štúdie s CARVYKTI, zamerané na pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili. Hodnoty C_{max} a $AUC_{0\text{-28d}}$ pre CARVYKTI boli podobné u pacientov s miernou dysfunkciou pečene [(celkový bilirubín ≤ horná hranica normálu (HHN) a aspartátaminotransferáza > HHN) alebo (HHN < celkový bilirubín ≤ 1,5-násobok HHN)] a u pacientov s normálnou funkciou pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

CARVYKTI obsahuje umelo vytvorené ľudské T-bunky; preto neexistujú reprezentatívne *in vitro* testy, *ex vivo* modely alebo *in vivo* modely, ktoré by sa mohli presne zamerať na toxikologické charakteristiky humánneho lieku. Tradičné toxikologické štúdie používané pri vývoji liekov sa preto nevykonali.

Karcinogenita a mutagenita
Neuskutočnili sa žiadne štúdie genotoxicity alebo karcinogenity.

Riziko inzerčnej mutagenézy vyskytujúcej sa počas výroby CARVYKTI po transdukcii autológnych ľudských T-buniek integrujúcim lentivírusovým vektorom (LV) sa hodnotilo vyhodnotením integračného vzoru vektora v predinfúznom CARVYKTI. Táto analýza miesta vloženia genómu bola vykonaná na liekoch CARVYKTI zo 7 vzoriek od 6 pacientov s mnohopočetným myelómom a 3 vzorky od 3 zdravých darcov. Neexistoval žiadny dôkaz o preferenčnej integrácii v blízkosti príslušných génov.

Reprodukčná toxikológia
S CARVYKTI sa neuskutočnili žiadne štúdie reprodukčnej a vývinovej toxicity na zvieratách.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na vyhodnotenie účinkov CARVYKTI na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Cryostor CS5 (obsahuje dimetylsulfoxid)

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

9 mesiacov.

Po rozmrazení: maximálne 2,5 hodiny pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C). Infúzia CARVYKTI sa musí podať ihneď po rozmrazení a musí sa ukončiť do 2,5 hodiny.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

CARVYKTI sa musí uchovávať a prepravovať v plynnej fáze kvapalného dusíka (≤ -120 °C) a musí zostať zmrazený, kým pacient nie je pripravený na liečbu, aby sa zabezpečilo, že životaschopné bunky budú dostupné na podanie pacientovi. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.
Rozmrazený liek sa nemá pretrepávať, opätovne zmrazovať ani uchovávať v chladničke.

Infúzny vak uchovávajte v hliníkovej kryokazete.
Podmienky na uchovávanie po rozmrazení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Etylénvinylacetátový (EVA) infúzny vak s utesnenou prídavnou hadičkou a dvoma dostupnými konektormi s hrotom obsahujúci buď 30 ml (50 ml vak) alebo 70 ml (250 ml vak) bunkovej disperzie. Každý infúzny vak je umiestnený v hliníkovej kryokazete.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

CARVYKTI sa nesmie ožarovať, pretože ožarovanie môže inaktivovať liek.

<u>Opatrenia, ktoré je potrebné prijať pred manipuláciou s liekom alebo pred jeho podaním</u>
CARVYKTI sa má prepravovať v rámci zariadenia v uzavretých, nerozbitných a nepriepustných nádobách.

Tento liek obsahuje ľudské krvinky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí manipulujú s CARVYKTI, musia prijať vhodné opatrenia (nosiť rukavice, ochranný odev a ochranu očí), aby sa zabránilo potenciálnemu prenosu infekčných chorôb.
CARVYKTI musí zostať po celý čas pri teplote ≤ -120 °C, kým sa obsah vaku nerozmrazí na infúziu.

<u>Príprava pred podaním</u>
Načasovanie rozmrazovania a infúzie CARVYKTI má byť koordinované; čas infúzie sa má potvrdiť vopred a čas začiatku rozmrazovania sa musí upraviť tak, aby bol CARVYKTI k dispozícii na infúziu, keď je pacient pripravený. Po rozmrazení sa má liek ihneď podať a infúzia sa má ukončiť do 2,5 hodiny.

- Pred prípravou CARVYKTI je potrebné potvrdiť totožnosť pacienta tak, že sa jeho totožnosť porovná s identifikátormi pacienta na kryokazete CARVYKTI a informačnom liste šarže.

Infúzny vak CARVYKTI sa nemá vyberať z kryokazety, ak informácie na štítku špecifické pre pacienta nezodpovedajú pacientovi, pre ktorého je liek určený.
- Po potvrdení identifikácie pacienta sa má infúzny vak CARVYKTI vybrať z kryokazety.
- Infúzny vak sa má pred a po rozmrazení skontrolovať, či nie je porušená celistvosť obalu, ako sú praskliny alebo trhliny. Nepodávajte, ak je vak poškodený a kontaktujte spoločnosť **Janssen-Cilag International NV**.

Rozmrazovanie
- Infúzny vak sa má pred rozmrazovaním vložiť do uzatvárateľného plastového vrecka.
- CARVYKTI sa má rozmraziť pri teplote 37 °C ±2 °C buď pomocou vodného kúpeľa, alebo suchého rozmrazovacieho zariadenia, až kým v infúznom vaku nezostane žiaden viditeľný ľad. Celkový čas od začiatku rozmrazovania až do ukončenia rozmrazovania nemá byť dlhší ako 15 minút.
- Infúzny vak sa má vybrať z uzatvárateľného plastového vrecka a utrieť dosucha. Obsah infúzneho vaku sa má jemne premiešať, aby sa rozptýlili zhluky bunkového materiálu. Ak zostanú viditeľné zhluky buniek, obsah vaku sa má aj naďalej jemne miešať. Malé zhluky bunkového materiálu sa majú rozptýliť jemným ručným miešaním. CARVYKTI sa nesmie pred infúziou preliať cez filter do inej nádoby, premývať, odstrediť a/alebo resuspendovať v novom médiu.
- Po rozmrazení sa liek nemá opätovne zmrazovať ani uchovávať v chladničke.

Podávanie
- CARVYKTI je iba na autológne jednorazové použitie.
- Pred infúziou a počas obdobia zotavovania sa uistite, že máte k dispozícii tocilizumab a pohotovostné vybavenie.
- Potvrďte totožnosť pacienta pomocou identifikátorov pacienta na infúznom vaku CARVYKTI a informačnom liste šarže. Nepodávajte pacientovi infúziu CARVYKTI, ak informácie na štítku špecifické pre pacienta nezodpovedajú pacientovi, pre ktorého je liek určený.
- Po rozmrazení sa má celý obsah vaku CARVYKTI podať intravenóznou infúziou do 2,5 hodiny pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C) pomocou infúznych súprav vybavených in-line filtrom. Infúzia zvyčajne trvá menej ako 60 minút.
- NEPOUŽÍVAJTE filter na leukodepléciu.
- Počas infúzie CARVYKTI jemne premiešajte obsah vaku, aby sa rozptýlili zhluky buniek.
- Po infúzii celého obsahu vaku s liekom prepláchnite aplikačnú hadičku vrátane in-line filtra injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby ste zabezpečili podanie celého objemu lieku.

Opatrenia, ktoré je potrebné prijať pri likvidácii lieku
S nepoužitým liekom a všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s CARVYKTI (tuhý a tekutý odpad), sa má zaobchádzať a má sa likvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s miestnymi usmerneniami pre zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.

Opatrenia, ktoré je potrebné prijať v prípade náhodnej expozície
V prípade náhodnej expozície sa majú dodržiavať miestne usmernenia pre manipuláciu s materiálom ľudského pôvodu. Pracovné povrchy a materiály, ktoré boli potenciálne v kontakte s CARVYKTI, musia byť dekontaminované vhodným dezinfekčným prostriedkom.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/22/1648/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. máj 2022
Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. marec 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva

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

Janssen Pharmaceutica NV
Technologiepark-Zwijnaarde 73
9052, Ghent
Belgicko

Janssen Pharmaceutica NV
Suzanne Tassierstraat 8
9052, Ghent
Belgicko

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Janssen Pharmaceutica NV
Technologiepark-Zwijnaarde 73
9052, Ghent
Belgicko

Janssen Pharmaceutica NV
Suzanne Tassierstraat 8
9052, Ghent
Belgicko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Program kontrolovanej distribúcie a dostupnosť tocilizumabu

Na minimalizáciu rizík CRS (vrátane HLH) a neurotoxicity (vrátane ICANS a inej neurotoxicity) spojených s liečbou CARVYKTI držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby centrá, ktoré podávajú CARVYKTI, boli kvalifikované v súlade s dohodnutým programom kontrolovanej distribúcie prostredníctvom:

- Zabezpečenia okamžitého prístupu k jednej dávke tocilizumabu v zdravotníckom zariadení na každého pacienta pred infúziou CARVYKTI. Liečebné centrum musí mať prístup k ďalšej dávke tocilizumabu v priebehu 8 hodín po každej predchádzajúcej dávke. Vo výnimočnom prípade, kedy nie je tocilizumab dostupný z dôvodu výpadku uvedenom v katalógu výpadkov Európskej agentúry pre lieky (*European Medicines Agency shortage catalogue*), MAH zabezpečí aby vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CSR boli dostupné v zdravotníckom zariadení, namiesto tocilizumabu.

CARVYKTI sa bude dodávať len do kvalifikovaných zdravotníckych zariadení a len vtedy, ak zdravotnícky pracovník zapojený do liečby pacienta absolvoval vzdelávací program pre zdravotníckych pracovníkov.

Vzdelávací program: Pred uvedením CARVYKTI na trh v každom členskom štáte musí držiteľ rozhodnutia o registrácii odsúhlasiť obsah a formát vzdelávacích materiálov s príslušným vnútroštátnym orgánom.

<u>Vzdelávací program pre zdravotníckych pracovníkov</u>

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa CARVYKTI uvádza na trh, bolo všetkým zdravotníckym pracovníkom, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať, vydávať a podávať CARVYKTI, poskytnuté usmernenie:
- s cieľom zvýšiť informovanosť o CRS (vrátane HLH) a neurotoxicite (vrátane ICANS a inej neurotoxicity) a jej vhodnom monitorovaní, prevencii a liečbe vrátane významu dostupnosti tocilizumabu v zdravotníckom zariadení pred liečbou pacienta.
- týkajúce sa uľahčenia poskytovania príslušných informácií pre pacientov.
- o hlásení týchto závažných nežiaducich reakcií spojených s CARVYKTI.
- pred liečbou pacienta, zaistiť, že pre každého pacienta je v zdravotníckom zariadení k dispozícii tocilizumab; vo výnimočnom prípade, kedy nie je tocilizumab dostupný z dôvodu výpadku uvedenom v katalógu výpadkov Európskej agentúry pre lieky (*European Medicines Agency shortage catalogue*), zabezpečí aby vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CSR boli dostupné v zdravotníckom zariadení.

- o riziku sekundárnej malignity T-bunkového pôvodu a myeloidného pôvodu.

Školenie o manipulácii s liekom

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby všetci zdravotnícki pracovníci a ďalší pracovníci zapojení do prepravy, skladovania, rozmrazovania, prípravy alebo manipulácie s CARVYKTI boli vyškolení:
- s cieľom zvýšiť informovanosť o významnom potenciálnom riziku zníženia životaschopnosti buniek v dôsledku nevhodnej manipulácie s liekom alebo jeho prípravy.
- poskytnúť usmernenie o preventívnych opatreniach, ktoré je potrebné prijať pred manipuláciou s CARVYKTI alebo jeho podaním (t. j. ako skontrolovať liek pred podaním, ako ho rozmraziť a ako podať).

Vzdelávací program pre pacientov

Pacientom je potrebné poskytnúť a vysvetliť nasledujúce informácie:
- riziká CRS (vrátane HLH) a neurotoxicity (vrátane ICANS a inej neurotoxicity) spojené s CARVYKTI a zvýšenie povedomia o príznakoch, ktoré si vyžadujú okamžitú lekársku pomoc.
- potreba mať vždy pri sebe Pohotovostnú kartu pacienta a zdieľať ju s každým zdravotníckym pracovníkom poskytujúcim starostlivosť (vrátane pohotovosti), aby mohol kontaktovať zdravotníckeho pracovníka aplikujúceho liečbu CAR-T.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	**Termín vykonania**
S cieľom ďalej charakterizovať dlhodobú bezpečnosť a účinnosť CARVYKTI v rámci indikovanej populácie pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom MAH musí predložiť výsledky dlhodobej následnej štúdie účastníkov doposiaľ liečených ciltakabtagén-autoleucelom.	jún 2043
S cieľom ďalej charakterizovať dlhodobú bezpečnosť CARVYKTI v rámci indikovanej populácie pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom MAH musí vykonať a predložiť výsledky observačnej postregistračnej štúdie bezpečnosti na základe registra.	december 2042
S cieľom ďalej charakterizovať dlhodobú bezpečnosť CARVYKTI v rámci indikovanej populácie pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom MAH musí vykonať a predložiť výsledky observačnej postregistračnej štúdie bezpečnosti na základe údajov o pacientovi primárne z regiónu EÚ.	december 2042

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA NÁDOBA (KRYOKAZETA)

1. NÁZOV LIEKU

CARVYKTI 3,2 × 10^6 – 1 × 10^8 buniek infúzna disperzia
ciltakabtagén-autoleucel (CAR+ životaschopné T-bunky)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Tento liek obsahuje bunky ľudského pôvodu.

Autológne ľudské T-bunky geneticky modifikované *ex vivo* s použitím lentivírusového vektora kódujúceho anti-BCMA chimérový antigénový receptor (CAR).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Cryostor CS5 (obsahuje dimetylsulfoxid).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia
30 ml alebo 70 ml bunkovej disperzie v jednom vaku
Pozri informačný list šarže.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Neožarujte.
NEPOUŽÍVAJTE filter na zníženie hladiny leukocytov.
Netraste.
Neuchovávajte v chladničke.
Správne identifikujte určeného príjemcu a liek.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Iba na autológne použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte zmrazené pri teplote ≤ -120 °C v plynnej fáze kvapalného dusíka.
Liek nerozmrazujte, až kým sa nebude používať.
Znovu nezmrazujte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje ľudské krvinky. Nepoužitý liek alebo odpadový materiál sa musí zlikvidovať v súlade s miestnymi usmerneniami pre manipuláciu s materiálom ľudského pôvodu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/22/1648/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Č. šarže
Meno pacienta:
Dátum narodenia pacienta:
SEC:
ID vaku:
ID objednávky:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

INFÚZNY VAK

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

CARVYKTI 3,2 × 10^6 – 1 × 10^8 buniek infúzna disperzia
ciltakabtagén-autoleucel (CAR+ životaschopné T-bunky)
Len na intravenózne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Č. šarže
Meno pacienta:
Dátum narodenia pacienta:
SEC:
ID vaku:
ID objednávky:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

30 ml alebo 70 ml bunkovej disperzie v jednom vaku
Pozri informačný list šarže.

6. INÉ

Iba na autológne použitie.
Overte totožnosť pacienta

ÚDAJE, KTORÉ SA MAJÚ UVIESŤ NA INFORMAČNOM LISTE ŠARŽE, KTORÝ JE SÚČASŤOU KAŽDEJ ZÁSIELKY PRE JEDNÉHO PACIENTA

1. NÁZOV LIEKU

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 – 1 \times 10^8$ buniek infúzna disperzia
ciltakabtagén autoleucel (CAR+ životaschopné T-bunky)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Autológne ľudské T-bunky geneticky modifikované *ex vivo* s použitím lentivírusového vektora kódujúceho anti-BCMA chimérový antigénový receptor (CAR).
Tento liek obsahuje bunky ľudského pôvodu.

3. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH A DÁVKA LIEKU

ID vaku:	
Hmotnosť pacienta (kg):	
Celkový objem (ml):	
Dávka lieku na vak:	

Jedna hliníková kryokazeta obsahujúca jeden jednotlivo zabalený sterilný infúzny vak.

Cieľová dávka je $0,75 \times 10^6$ CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek/kg telesnej hmotnosti (nepresahujúca 1×10^8 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek).

Pacienti s hmotnosťou 100 kg a menej: $0,5 – 1 \times 10^6$ CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek/kg telesnej hmotnosti.
Pacienti s hmotnosťou nad 100 kg: $0,5 – 1 \times 10^8$ CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek (bez ohľadu na hmotnosť).

4. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.

5. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

TENTO DOKUMENT USCHOVAJTE TAK, ABY BOL DOSTUPNÝ V ČASE PRÍPRAVY NA PODANIE CARVYKTI
Iba na autológne použitie.
Neožarujte.
NEPOUŽÍVAJTE filter na leukodepléciu.
Netraste.
Neuchovávajte v chladničke.

Správne identifikujte určeného príjemcu a liek.

6. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte zmrazené (≤ -120 °C). Infúzny vak uchovávajte v hliníkovej kryokazete dovtedy, kým nie je pripravený na rozmrazenie a podanie. Pred rozmrazením vložte infúzny vak do uzatvárateľného plastového vrecka. Vrecko otvorte až po rozmrazení. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

7. DÁTUM EXSPIRÁCIE A INÉ INFORMÁCIE ŠPECIFICKÉ PRE ŠARŽU

Vyrobené:	
Dátum výroby:	
Dátum exspirácie:	
Cieľová krajina:	

8. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje ľudské krvinky. Nepoužitý liek alebo odpadový materiál sa musí zlikvidovať v súlade s miestnymi usmerneniami pre manipuláciu s materiálom ľudského pôvodu.

9. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Č. šarže:	
Meno pacienta:	
Priezvisko pacienta:	
Dátum narodenia pacienta:	
SEC:	
ID objednávky:	

10. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

11. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/22/1648/001

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa: Informácie pre pacienta

CARVYKTI 3,2 × 10^6 – 1 × 10^8 buniek infúzna disperzia
ciltakabtagén-autoleucel (CAR+ životaschopné T-bunky)

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Lekár alebo zdravotná sestra vám poskytnú Pohotovostnú kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité bezpečnostné informácie o liečbe CARVYKTI. Pozorne si je prečítajte a postupujte podľa pokynov, ktoré sú na nej uvedené.
- Noste vždy so sebou Pohotovostnú kartu pacienta a vždy ju ukážte každému lekárovi alebo zdravotnej sestre, ktorí vás navštívia, alebo ak idete do nemocnice.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je CARVYKTI a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete CARVYKTI
3. Ako používať CARVYKTI
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať CARVYKTI
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je CARVYKTI a na čo sa používa

- CARVYKTI je typ lieku nazývaný „geneticky modifikovaná bunková terapia“, ktorý je vyrobený špeciálne pre vás z vašich vlastných bielych krviniek nazývaných T-bunky.
- CARVYKTI sa používa na liečbu dospelých pacientov s rakovinou kostnej drene nazývanou mnohopočetný myelóm. Podáva sa, keď nepomohla aspoň jedna ďalšia liečba.

Ako CARVYKTI funguje
- Biele krvinky odobraté z vašej krvi sú v laboratóriu upravené tak, že do nich vložili gén, ktorý im umožňuje vytvoriť proteín nazývaný chimérový antigénový receptor (CAR).
- CAR sa môže pripojiť na špecifický proteín na povrchu myelómových buniek, čo umožní vašim bielym krvinkám rozpoznať a napadnúť myelómové bunky.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete CARVYKTI

CARVYKTI vám nesmie byť podávaný
- ak ste alergický na ktorúkoľvek zo zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste alergický na niektorú zo zložiek liekov, ktoré vám budú podané na zníženie počtu bielych krviniek v krvi (lymfodeplečná terapia) pred liečbou CARVYKTI (pozri aj časť 3 Ako používať CARVYKTI).

Ak si myslíte, že môžete byť alergický, poraďte sa so svojím lekárom.

Upozornenia a opatrenia

U pacientov liečených liekom CARVYKTI sa môžu vyvinúť nové druhy rakoviny. Boli hlásené prípady, keď sa po liečbe liekom CARVYKTI a podobnými liekmi u pacientov vyvinula rakovina s pôvodom v bielych krvinkách . Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek nový opuch žliaz (lymfatických uzlín) alebo zmeny na koži, napríklad nové vyrážky alebo hrčky, obráťte sa na svojho lekára.

Predtým, ako dostanete CARVYKTI, obráťte sa na svojho lekára, ak máte:
- v súčasnosti alebo ste mali v minulosti problémy s nervovým systémom – ako sú záchvaty, mŕtvica, novo sa vyskytujúca alebo zhoršujúca sa strata pamäti
- akékoľvek problémy s pľúcami, srdcom alebo krvným tlakom (nízky alebo zvýšený)
- problémy s pečeňou alebo obličkami
- prejavy alebo príznaky choroby štepu proti hostiteľovi. K tomu dochádza, keď transplantované bunky napadnú vaše telo a spôsobia príznaky ako vyrážka, nevoľnosť, vracanie, hnačka a krvavá stolica.

Ak sa vás týka niečo z toho, čo je uvedené vyššie (alebo si nie ste istý), poraďte sa so svojím lekárom skôr, ako dostanete CARVYKTI.

Testy a kontroly
Predtým, ako dostanete CARVYKTI, váš lekár:
- vám skontroluje hladiny krviniek vo vašej krvi
- vám skontroluje pľúca, srdce a krvný tlak
- bude hľadať u vás prejavy infekcie – infekcia bude liečená skôr, ako dostanete CARVYKTI
- skontroluje, či sa rakovina nezhoršuje
- skontroluje, či nie ste infikovaný vírusom hepatitídy B, hepatitídy C alebo HIV
- skontroluje, či ste v priebehu posledných 6 týždňov podstúpili očkovanie alebo či máte v úmysle dať sa zaočkovať v najbližších mesiacoch.

Po liečbe CARVYKTI váš lekár:
- vám bude pravidelne kontrolovať krv, pretože počet krviniek a iných krvných zložiek sa môže znížiť.

Keby ste mali horúčku, zimnicu alebo akékoľvek prejavy alebo príznaky infekcie, keby ste sa cítili unavený alebo keby ste mali podliatiny alebo by ste krvácali, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Všímajte si závažné vedľajšie účinky
Existujú závažné vedľajšie účinky, o ktorých musíte ihneď informovať svojho lekára alebo zdravotnú sestru a ktoré si môžu vyžadovať okamžitú lekársku pomoc. Pozri časť 4 pod „Závažné vedľajšie účinky“.

Deti a dospievajúci
CARVYKTI sa nemá používať u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov, pretože liek nebol v tejto vekovej skupine skúmaný a nie je známe, či je bezpečný a účinný.

Iné lieky a CARVYKTI
Skôr ako dostanete CARVYKTI, povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať akékoľvek iné lieky.
Povedzte najmä svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak užívate:
- lieky, ktoré oslabujú imunitný systém, ako sú kortikosteroidy.

Tieto lieky môžu ovplyvňovať účinok CARVYKTI.

Očkovacie látky a CARVYKTI
Nesmiete dostať určité očkovacie látky nazývané živé vakcíny:
- počas 6 týždňov predtým, ako dostanete krátky cyklus chemoterapie (nazývanej lymfodeplečná chemoterapia), aby sa vaše telo pripravilo na bunky CARVYKTI.
- po liečbe CARVYKTI, kým sa váš imunitný systém bude zotavovať.

Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak potrebujete nejaké očkovanie.

Tehotenstvo a dojčenie
Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám bude podaný tento liek.
- Je to preto, že účinky CARVYKTI u tehotných alebo dojčiacich žien nie sú známe.
- CARVYKTI môže uškodiť vášmu nenarodenému dieťaťu alebo vášmu dojčenému dieťaťu.

Ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná po liečbe CARVYKTI, okamžite sa poraďte so svojím lekárom.

Pred začatím liečby si musíte urobiť tehotenský test. CARVYKTI sa má podávať len vtedy, ak výsledky ukazujú, že nie ste tehotná.

Ak ste podstúpili liečbu CARVYKTI, je potrebné, aby ste so svojím lekárom prediskutovali akékoľvek plány na budúce tehotenstvo.

Vedenie vozidiel a používanie nástrojov alebo obsluha strojov
CARVYKTI môže vážne ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá, používať nástroje alebo obsluhovať stroje a môže mať vedľajšie účinky, ktoré u vás môžu vyvolať:
- pocit únavy
- problémy s rovnováhou a koordináciou
- pocit zmätenosti, slabosť alebo závrat.

Neveďte vozidlá, nepoužívajte nástroje ani neobsluhujte stroje najmenej 8 týždňov po podaní CARVYKTI a ani v prípade, že sa vám tieto príznaky vrátia.

CARVYKTI obsahuje dimetylsulfoxid (DMSO) a kanamycín
Tento liek obsahuje DMSO (látka používaná na zachovanie zmrazených buniek) a môže obsahovať stopy kanamycínu (aminoglykozidové antibiotikum), ktoré môžu niekedy spôsobiť alergické reakcie. Váš lekár vás bude sledovať kvôli akýmkoľvek prejavom možnej alergickej reakcie.

3. Ako používať CARVYKTI

CARVYKTI vám vždy podá zdravotnícky pracovník v kvalifikovanom liečebnom centre.

Výroba CARVYKTI z vašich vlastných krviniek
CARVYKTI sa vyrába z vašich vlastných bielych krviniek. Na prípravu lieku vám budú odobraté krvinky.
- Lekár vám odoberie krv pomocou katétra (hadičky) umiestneného do žily.
- Niektoré z vašich bielych krviniek sa z krvi oddelia – zvyšok krvi sa vráti do žily. Tento proces sa nazýva „leukaferéza“.
- Tento proces môže trvať 3 až 6 hodín a možno ho bude potrebné zopakovať.
- Vaše biele krvinky sa pošlú do výrobného centra, kde sa modifikujú, aby sa z nich vyrobilo CARVYKTI. Tento proces trvá asi 4 týždne.
- Kým sa bude vyrábať CARVYKTI, na liečbu mnohopočetného myelómu môžete dostať iné lieky. Je to preto, aby sa váš stav nezhoršoval.

Lieky podávané pred liečbou CARVYKTI

Niekoľko dní pred podaním – dostanete liečbu nazývanú „lymfodeplečná terapia“, ktorá pripraví vaše telo na podanie CARVYKTI. Táto liečba zníži počet bielych krviniek v krvi, takže počet geneticky modifikovaných bielych krviniek v CARVYKTI môže rásť, keď sa vrátia do vášho tela.

30 až 60 minút pred podaním – môžete dostať iné lieky. Tie môžu zahŕňať:
- antihistaminiká na alergickú reakciu – napríklad difenhydramín

- lieky na horúčku – napríklad paracetamol.

Váš lekár alebo zdravotná sestra starostlivo skontrolujú, či liečba CARVYKTI, ktorú dostanete, pochádza z vašich bielych krviniek.

Ako vám podajú CARVYKTI

CARVYKTI je jednorazová liečba. Nedostanete ju opakovane.

- Váš lekár alebo zdravotná sestra vám podajú CARVYKTI infúziou do žily. Nazýva sa to „intravenózna infúzia“ a trvá zvyčajne menej ako 60 minút.

CARVYKTI je geneticky modifikovaná verzia vašich bielych krviniek.

- Váš zdravotnícky pracovník, ktorý manipuluje s CARVYKTI, prijme príslušné opatrenia, aby zabránil možnosti prenosu infekčných chorôb.
- Bude sa tiež riadiť miestnymi pokynmi na čistenie alebo likvidáciu akéhokoľvek materiálu, ktorý bol v kontakte s CARVYKTI.

Po podaní CARVYKTI

- Naplánujte si zostať v blízkosti nemocnice, kde ste boli liečený, najmenej 4 týždne po podaní CARVYKTI.
  - Po podaní CARVYKTI budete musieť chodiť do nemocnice každý deň najmenej 14 dní. Je to preto, aby váš lekár mohol skontrolovať, či vaša liečba funguje, a liečiť vás, ak sa u vás objavia nejaké vedľajšie účinky. Ak sa u vás objavia závažné vedľajšie účinky, možno budete musieť zostať v nemocnici, kým nebudú vaše vedľajšie účinky pod kontrolou a nebudete môcť bezpečne odísť.
  - Ak zmeškáte akúkoľvek dohodnutú návštevu, zavolajte čo najskôr svojmu lekárovi alebo do kvalifikovaného liečebného centra a dohodnite si nový termín.
- Budete požiadaný, aby ste sa zapísali do registra na obdobie najmenej 15 rokov, aby bolo možné sledovať váš zdravotný stav a lepšie pochopiť dlhodobé účinky CARVYKTI.
- Prítomnosť CARVYKTI v krvi môže spôsobiť, že niektoré komerčné testy na HIV budú mať falošne pozitívny výsledok, aj keď ste HIV negatívny.
- Nesmiete darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky na transplantáciu po tom, ako dostanete CARVYKTI.

4 Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. CARVYKTI môže spôsobovať vedľajšie účinky, ktoré môžu byť závažné alebo život ohrozujúce.

Závažné vedľajšie účinky

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, ktoré môžu byť závažné a môžu byť smrteľné.

- Závažná imunitná reakcia známa ako „syndróm uvoľňovania cytokínov (*cytokine release syndrome*, CRS)“, niektoré príznaky zahŕňajú:

  Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):
  - zimnica, horúčka (38 °C alebo vyššia),
  - rýchly tlkot srdca, ťažkosti s dýchaním,
  - nízky krvný tlak, ktorý môže u vás vyvolať závraty alebo točenie hlavy.

- Účinky na váš nervový systém, ktorých príznaky sa môžu vyskytnúť niekoľko dní alebo týždňov po podaní infúzie a môžu byť spočiatku nepatrné. Niektoré z týchto príznakov môžu byť prejavmi závažnej imunitnej reakcie nazývanej „syndróm neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami“ (*immune effector cell associated neurotoxicity syndrome,* ICANS) alebo môžu byť prejavmi a príznakmi parkinsonizmu:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):
- pocit zmätenosti,
- znížená bdelosť, dezorientovanosť, úzkosť, strata pamäti,
- ťažkosti s rečou alebo nezrozumiteľná reč,
- pomalšie pohyby, zmeny v rukopise

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):
- strata koordinácie, ktorá má vplyv na pohyb a rovnováhu,
- ťažkosti s čítaním, písaním a porozumením slov,
- zmeny osobnosti, ktoré môžu zahŕňať menšiu zhovorčivosť, nezáujem o činnosti a zníženú mieru výrazu tváre

- CARVYKTI môže zvýšiť riziko život ohrozujúcich infekcií, ktoré môžu viesť k smrti.

Ak si všimnete ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Ďalšie vedľajšie účinky
Ďalšie vedľajšie účinky sú uvedené nižšie. Informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás objaví niektorý z týchto vedľajších účinkov.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):
- infikovaný nos, prinosové dutiny alebo hrdlo (nádcha)
- bakteriálna infekcia
- kašeľ, dýchavičnosť
- pneumónia (infekcia pľúc)
- vírusová infekcia
- problémy so spánkom
- bolesť hlavy
- bolesť vrátane bolesti svalov a kĺbov
- opuch spôsobený nahromadením tekutiny v tele
- pocit silnej únavy
- nauzea (nevoľnosť), znížená chuť do jedla, zápcha, vracanie, hnačka
- problémy s pohybom vrátane svalových kŕčov, svalového napätia
- poškodenie nervov, ktoré môže spôsobiť tŕpnutie, znecitlivenie, bolesť alebo stratu vnímania bolesti
- nízke hladiny protilátok v krvi, nazývaných imunoglobulíny – čo môže viesť k infekciám
- nízka kladina kyslíka v krvi, ktorá spôsobuje dýchavičnosť, kašeľ, bolesť hlavy a zmätenosť
- zvýšený krvný tlak
- krvácanie, ktoré môže byť závažné, nazývané „hemorágia“
- abnormálne výsledky krvných testov naznačujúce:
  - nízky počet bielych krviniek (vrátane neutrofilov a lymfocytov)
  - nízky počet „krvných doštičiek“ (buniek, ktoré pomáhajú zrážaniu krvi) a červených krviniek
  - nízke hladiny vápnika, sodíka, draslíka, horčíka, fosfátu v krvi
  - nízke hladiny „albumínu“, čo je druh bielkoviny v krvi
  - problémy so zrážaním krvi
  - zvýšené hladiny proteínu nazývaného „feritín“ v krvi
  - zvýšené hladiny enzýmov v krvi nazývaných „gama-glutamyltransferáza“ a „transaminázy“

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):
- nízky počet bielych krviniek (neutrofilov), ktorý sa môže vyskytnúť pri infekcii a horúčke
- gastroenteritída, imunitne sprostredkovaná enterokolitída (zápal žalúdka a čriev)
- bolesti brucha

- infekcia močových ciest
- plesňová infekcia
- zvýšený počet určitého typu bielych krviniek (lymfocytov)
- závažné infekcie v celom tele (sepsa)
- zlyhanie obličiek
- abnormálny tlkot srdca
- závažná imunitná reakcia zahŕňajúca krvinky – môže viesť k zväčšeniu pečene a sleziny – nazývaná „hemofagocytová lymfohistiocytóza“
- závažný stav, pri ktorom dochádza k úniku tekutiny z ciev do telesných tkanív, tzv.„syndróm kapilárneho presakovania“
- zvýšená hladina enzýmov v krvi nazývaná „alkalická fosfatáza“
- svalová triaška
- mierna svalová slabosť spôsobená poškodením nervov
- závažná zmätenosť
- necitlivosť tváre, ťažkosti s pohybom svalov tváre a očí
- vysoká hladina „bilirubínu“ v krvi
- krvná zrazenina
- kožná vyrážka
- zvýšená hladina proteínu nazývaného „C-reaktívny proteín“ v krvi, čo môže naznačovať infekciu alebo zápal
- nový typ rakoviny začínajúci v krvných bunkách a zahŕňajúci bunky kostnej drene

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):
- tŕpnutie, necitlivosť a bolesť rúk a nôh, ťažkosti pri chôdzi, slabosť nôh a/alebo rúk a ťažkosti s dýchaním
- nový typ rakoviny s pôvodom v jednom druhu bielych krviniek nazývaných T-bunky (sekundárna malignita T-bunkového pôvodu)

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Nepokúšajte sa liečiť svoje príznaky inými liekmi sám.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať CARVYKTI

Nasledujúce informácie sú určené len pre lekárov.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na štítku nádoby a na infúznom vaku po „EXP“.
Uchovávajte zmrazené v plynnej fáze kvapalného dusíka (≤ -120 °C) až do rozmrazenia na použitie. Znovu nezmrazujte.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CARVYKTI obsahuje
Liečivo je ciltakabtagén-autoleucel.

Každý infúzny vak CARVYKTI obsahuje infúznu disperziu ciltakabtagén-autoleucelu s obsahom $3{,}2 \times 10^6$ až 1×10^8 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek suspendovaných v kryokonzervačnom roztoku. Infúzny vak obsahuje 30 ml alebo 70 ml infúznej disperzie.

Ďalšie zložky sú roztok (Cryostor CS5) používaný na uchovávanie zmrazených buniek (pozri časť 2, CARVYKTI obsahuje DMSO a kanamycín).

Tento liek obsahuje geneticky modifikované ľudské bunky.

Ako vyzerá CARVYKTI a obsah balenia
CARVYKTI je bezfarebná až biela (vrátane odtieňov bielej, žltej a ružovej) bunková disperzia na infúziu 30 ml resp. 70 ml dodávaná v 50 ml resp. 250 ml infúznom vaku jednotlivo zabalená v hliníkovej kryokazete.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

Výrobca

Janssen Pharmaceutica NV
Suzanne Tassierstraat 8
9052, Ghent
Belgicko

Janssen Pharmaceutica NV
Technologiepark-Zwijnaarde 73
9052, Ghent
Belgicko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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 A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

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

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

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

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

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor 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

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

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

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

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

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

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

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: https://www.ema.europa.eu

---

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

CARVYKTI sa nesmie ožarovať, pretože ožarovanie môže inaktivovať liek.

Opatrenia, ktoré je potrebné prijať pred manipuláciou s liekom alebo pred jeho podaním
CARVYKTI sa má prepravovať v rámci zariadenia v uzavretých, nerozbitných a nepriepustných nádobách.

Tento liek obsahuje ľudské krvinky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí manipulujú s CARVYKTI, musia prijať vhodné opatrenia (nosiť rukavice, ochranný odev a ochranu očí), aby sa zabránilo potenciálnemu prenosu infekčných chorôb.
CARVYKTI musí zostať po celý čas pri teplote ≤ -120 °C, kým sa obsah vaku nerozmrazí na infúziu.

Príprava pred podaním
Načasovanie rozmrazovania a infúzie CARVYKTI má byť koordinované; čas infúzie sa má potvrdiť vopred a čas začiatku rozmrazovania sa musí upraviť tak, aby bol CARVYKTI k dispozícii na infúziu, keď je pacient pripravený. Po rozmrazení sa má liek ihneď podať a infúzia sa má ukončiť do 2,5 hodiny.

- Pred prípravou CARVYKTI je potrebné potvrdiť totožnosť pacienta tak, že sa jeho totožnosť porovná s identifikátormi pacienta na kryokazete CARVYKTI a informačnom liste šarže. Infúzny vak CARVYKTI sa nemá vyberať z kryokazety, ak informácie na štítku špecifické pre pacienta nezodpovedajú pacientovi, pre ktorého je liek určený.
- Po potvrdení identifikácie pacienta sa má infúzny vak CARVYKTI vybrať z kryokazety.
- Infúzny vak sa má pred a po rozmrazení skontrolovať, či nie je porušená celistvosť obalu, ako sú praskliny alebo trhliny. Nepodávajte, ak je vak poškodený a kontaktujte spoločnosť **Janssen-Cilag International NV**.

Rozmrazovanie
- Infúzny vak sa má pred rozmrazovaním vložiť do uzatvárateľného plastového vrecka.
- CARVYKTI sa má rozmraziť pri teplote 37 °C ± 2 °C buď pomocou vodného kúpeľa, alebo suchého rozmrazovacieho zariadenia, až kým v infúznom vaku nezostane žiaden viditeľný ľad. Celkový čas od začiatku rozmrazovania až do ukončenia rozmrazovania nemá byť dlhší ako 15 minút.
- Infúzny vak sa má vybrať z uzatvárateľného plastového vrecka a utrieť dosucha. Obsah infúzneho vaku sa má jemne premiešať, aby sa rozptýlili zhluky bunkového materiálu. Ak zostanú viditeľné zhluky buniek, obsah vaku sa má aj naďalej jemne miešať. Malé zhluky bunkového materiálu sa majú rozptýliť jemným ručným miešaním. CARVYKTI sa nesmie pred infúziou preliať cez filter do inej nádoby, premývať, odstrediť a/alebo resuspendovať v novom médiu.
- Po rozmrazení sa liek nemá opätovne zmrazovať ani uchovávať v chladničke.

Podávanie
- CARVYKTI je iba na autológne jednorazové použitie.
- Pred infúziou a počas obdobia zotavovania sa uistite, že máte k dispozícii tocilizumab a pohotovostné vybavenie. Vo výnimočnom prípade, kedy nie je tocilizumab dostupný z dôvodu výpadku uvedenom v katalógu výpadkov Európskej agentúry pre lieky (*European*

Medicines Agency shortage catalogue) sa uistite, že vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CSR sú dostupné v zdravotníckom zariadení, namiesto tocilizumabu.

- Potvrďte totožnosť pacienta pomocou identifikátorov pacienta na infúznom vaku CARVYKTI a informačnom liste šarže. Nepodávajte pacientovi infúziu CARVYKTI, ak informácie na štítku špecifické pre pacienta nezodpovedajú pacientovi, pre ktorého je liek určený.
- Po rozmrazení sa má celý obsah vaku CARVYKTI podať intravenóznou infúziou do 2,5 hodiny pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C) pomocou infúznych súprav vybavených in-line filtrom. Infúzia zvyčajne trvá menej ako 60 min.
- NEPOUŽÍVAJTE filter na leukodepléciu.
- Počas infúzie CARVYKTI jemne premiešajte obsah vaku, aby sa rozptýlili zhluky buniek.
- Po infúzii celého obsahu vaku s liekom prepláchnite aplikačnú hadičku vrátane in-line filtra injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby ste zabezpečili podanie celého objemu lieku.

Opatrenia, ktoré je potrebné prijať pri likvidácii lieku
S nepoužitým liekom a všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s CARVYKTI (tuhý a tekutý odpad), sa má zaobchádzať a má sa likvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s miestnymi usmerneniami pre zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.

Opatrenia, ktoré je potrebné prijať v prípade náhodnej expozície
V prípade náhodného vystavenia sa majú dodržiavať miestne usmernenia pre manipuláciu s materiálom ľudského pôvodu. Pracovné povrchy a materiály, ktoré boli potenciálne v kontakte s CARVYKTI, musia byť dekontaminované vhodným dezinfekčným prostriedkom.