

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ celic disperzija za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

CARVYKTI (ciltakabtagen avtolevcel) je gensko spremenjeno zdravilo na osnovi avtolognih celic, ki vsebuje celice T, transducirane *ex vivo* z uporabo lentivirusnega vektorja, nesposobnega replikacije, ki izraža himerni antigenski receptor (CAR - chimeric antigen receptor) proti antigenu B-celičnega dozorevanja (BCMA - B cell maturation antigen), ki obsega dve vrsti protiteles s posamično domeno, povezani s kostimulacijsko domeno 4-1BB in signalno domeno CD3-zeta.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

Ena infuzijska vreča zdravila CARVYKTI za posameznega bolnika vsebuje ciltakabtagen avtolevcel v od serije odvisni koncentraciji avtolognih celic T, gensko spremenjenih tako, da izražajo himerni antigenski receptor (CAR-pozitivne viabilne celice T) proti BCMA (glejte poglavje 4.2). Zdravilo je pakirano v eno infuzijsko vrečo, ki vsebuje celično disperzijo za infundiranje s $3,2 \times 10^6$ do 1×10^8 CAR-pozitivnimi viabilnimi celicami T, suspendiranimi v raztopini za krioprezervacijo.

Ena infuzijska vreča vsebuje 30 ml ali 70 ml disperzije za infundiranje.

Celična sestava in končno število celic v zdravilu sta odvisni od bolnikove telesne mase in se razlikujeta med posameznimi serijami zdravila, ki so pripravljene za vsakega bolnika posebej. Poleg celic T so lahko prisotne tudi naravne celice ubijalke (celice NK, natural killer).

Kvantitativne informacije o zdravilu, vključno s podatki o celotni koncentraciji viabilnih celic, o volumnu disperzije in celotnem številu CAR-pozitivnih celic v vreči ter o pripravljenem odmerku, so navedene v dokumentu z informacijami o seriji (LIS - Lot Information Sheet), nameščenem v kriogenskem vsebniku, uporabljenem za prevoz zdravila CARVYKTI.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

En odmerek zdravila CARVYKTI vsebuje 0,05 ml dimetilsulfoksida (DMSO) na mililiter in rezidualni kanamicin (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za infundiranje

Brezbarvna do bela disperzija z odtenki bele, rumene in rožnate barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo CARVYKTI je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, po najmanj enem predhodnem zdravljenju, vključno z imunomodulatornim zdravilom in zaviralcem proteasoma, in z dokazanim napredovanjem bolezni v času prejemanja zadnjega zdravljenja ter neodzivnostjo na zdravljenje z lenalidomidom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo CARVYKTI je treba dajati v kvalificiranem zdravstvenem centru.

Zdravljenje je treba uvesti po navodilu in pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem hematoloških malignih bolezni ter je usposobljen za uporabo zdravila in obravnavo bolnikov, zdravljenih s tem zdravilom.

Pred začetkom infundiranja mora biti v kvalificiranem zdravstvenem centru na voljo vsaj 1 odmerek tocilizumaba za uporabo v primeru sindroma sproščanja citokinov (CRS - cytokine release syndrome), zagotovljen mora biti dostop do dodatnega odmerka v 8 urah od vsakega predhodnega odmerka (glejte poglavje 4.4). V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu Evropske agencije za zdravila (*European Medicines Agency shortage catalogue*), morajo biti pred infundiranjem na voljo ustrezni alternativni ukrepi za zdravljenje CRS namesto tocilizumaba.

Pred začetkom infundiranja in v času okrevanja po infuziji mora biti na voljo oprema za nujno pomoč.

Odmerjanje

Zdravilo CARVYKTI je namenjeno avtologni uporabi (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje je sestavljeno iz enega odmerka za infundiranje, ki vsebuje disperzijo CAR-pozitivnih viabilnih celic T v eni infuzijski vreči.

Ciljni odmerek je $0,75 \times 10^6$ CAR-pozitivnih viabilnih celic T/kg telesne mase (odmerek ne sme presežati 1×10^8 CAR-pozitivnih viabilnih celic T).

Bolniki s telesno maso 100 kg ali manj: $0,5 - 1 \times 10^6$ CAR-pozitivnih viabilnih celic T/kg telesne mase.
Bolniki s telesno maso več kot 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^8$ CAR-pozitivnih viabilnih celic T (ne glede na telesno maso).

Za dodatne informacije o odmerku glejte priloženi dokument z informacijami o seriji (LIS – Lot information sheet).

Premostitveno zdravljenje

Zdravnik se lahko odloči, da bolnik pred prejemom infuzije zdravila CARVYKTI prejme premostitveno zdravljenje za zmanjšanje tumorskega bremena ali nadzor bolezni (glejte poglavje 4.4).

Predhodno zdravljenje (kemoterapija za limfodeplecijo)

Limfodeplecijsko zdravljenje je treba odložiti, če pri bolniku pride do resnih neželenih učinkov predhodnega premostitvenega zdravljenja (vključno s klinično pomembno aktivno okužbo in toksičnim delovanjem na srce ali pljuča) (glejte poglavje 5.1).

Pred začetkom limfodeplecijskega zdravljenja je treba potrditi razpoložljivost zdravila CARVYKTI.

Limfodeplecijsko zdravljenje poteka z dajanjem 300 mg/m^2 ciklofosfamida intravensko in 30 mg/m^2 fludarabina intravensko vsak dan, 3 dni zapored. Infuzijo zdravila CARVYKTI mora bolnik prejeti 5 do 7 dni po uvedbi limfodeplecijskega zdravljenja. Če toksično delovanje limfodeplecijskega zdravljenja v 14 dneh ne izzveni do stopnje 1 ali v celoti in je zato treba odložiti infuzijo zdravila CARVYKTI, je treba limfodeplecijsko zdravljenje ponoviti najmanj 21 dni po prvem odmerku prvega predhodnega limfodeplecijskega zdravljenja.

Za prilagajanje odmerka ciklofosfamida ali fludarabina glejte ustrezna povzetka glavnih značilnosti zdravila za ciklofosfamid oziroma fludarabin.

Premedikacija

Vsi bolniki naj 30 do 60 minut pred začetkom infundiranja zdravila CARVYKTI kot premedikacijo prejmejo naslednja zdravila:

- antipiretik (paracetamol v odmerku 650 mg do 1000 mg peroralno ali intravensko),
- antihistaminik (difenhidramin v odmerku 25 mg do 50 mg peroralno ali intravensko oz. njegov ekvivalent).

Profilaktični uporabi sistemskih kortikosteroidov v premedikaciji se je treba izogibati, saj lahko vplivajo na aktivnost zdravila CARVYKTI.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Bolniki, ki so seropozitivni na virus hepatitisa B (HBV), virus hepatitisa C (HCV) ali virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV)

Zaenkrat ni izkušenj z izdelavo zdravila CARVYKTI za bolnike s pozitivnim izvidom testa na okužbo z virusom HIV, na aktivno okužbo z virusom HBV ali na aktivno okužbo z virusom HCV. Pred odvzemom celic za izdelavo zdravila je treba pri bolniku opraviti presejalno testiranje na okužbe z virusom hepatitisa B, hepatitisa C in z virusom HIV ter drugimi povzročitelji okužb.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila CARVYKTI pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo CARVYKTI je namenjeno samo intravenski uporabi.

NE uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.

Priprava na infundiranje zdravila CARVYKTI

Pred začetkom infundiranja in v času regeneracije po infuziji mora biti na razpolago tocilizumab ali ustrezne alternative v izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na razpolago zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu Evropske agencije za zdravila, in oprema za nujno pomoč.

Pred uporabo je treba potrditi, da se identiteta bolnika ujema z edinstvenimi informacijami o bolniku na vsebniku za kriogeno shranjevanje zdravila CARVYKTI, na infuzijski vreči in spremni dokumentaciji (glejte poglavje 4.4).

Zdravila se ne sme odtaliti, dokler se ne odločite za uporabo. Odtaljevanje zdravila CARVYKTI je treba časovno uskladiti z infundiranjem. Čas odtaljevanja zdravila je treba uskladiti s časom začetka infundiranja, tako da je zdravilo CARVYKTI pripravljeno za infundiranje istočasno kot je bolnik pripravljen na dajanje zdravila. Z apliciranjem zdravila je treba začeti takoj po odtaljevanju in infundiranje zaključiti v 2,5 ure po tem, ko je bilo zdravilo odtaljeno.

Za podrobna navodila o pripravi, uporabi, ukrepih, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti, in odstranjevanju zdravila CARVYKTI glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino (učinkovine) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Upoštevati je treba kontraindikacije za limfodeplecijo s kemoterapijo in podporno zdravljenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Upoštevati je treba zahteve glede sledljivosti zdravil za napredno zdravljenje na osnovi celic. Za zagotovitev sledljivosti je treba ime zdravila, številko serije in ime zdravljenega bolnika hraniti 30 let po datumu izteka roka uporabnosti zdravila.

Splošno

Avtologna uporaba

Zdravilo CARVYKTI je namenjeno samo za avtologno uporabo in se v nobenem primeru ne sme dajati drugim bolnikom. Zdravilo CARVYKTI se ne sme infundirati, če se informacije na ovojnini zdravila in dokumentu z informacijami o seriji (LIS – Lot information sheet) ne ujemajo z identiteto bolnika.

Klinični pregled in preiskave pred infundiranjem zdravila CARVYKTI

Infundiranje zdravila CARVYKTI je treba odložiti, če gre pri bolniku za katero od naslednjih stanj:

- klinično pomembna aktivna okužba ali vnetne bolezni,
- nehematološki toksični učinki limfodeplecijskega režima s ciklofosfamidom in fludarabinom stopnje ≥ 3 z izjemo navzee, bruhanja, diareje ali obstipacije stopnje 3: infundiranje zdravila CARVYKTI je treba odložiti do izboljšanja navedenih učinkov do stopnje ≤ 1 ,
- aktivna reakcija presadka proti gostitelju.

Bolniki z aktivno ali predhodno pomembno boleznijo osrednjega živčevja ali s tako boleznijo v anamnezi in tisti z nezadostnim delovanjem ledvic, jeter, pljuč ali srca so bolj dovzetni za posledice spodaj navedenih neželenih učinkov, zato je pri njih potrebna posebna pozornost. Pri bolnikih s prizadetostjo osrednjega živčevja v sklopu diseminiranega plazmocitoma ali z drugo že prej prisotno klinično pomembno boleznijo osrednjega živčevja ni na voljo nobenih izkušenj z uporabo zdravila CARVYKTI.

Učinkovitost in varnost zdravila CARVYKTI pri bolnikih, ki so bili predhodno izpostavljeni drugim proti BCMA usmerjenim zdravljenjem, nista znani.

Obseg podatkov o učinkovitosti in varnosti ponovnega zdravljenja bolnikov z zdravilom CARVYKTI je omejen.

Hitro napredujoča bolezen

Pri odločanju za zdravljenje bolnikov z zdravilom CARVYKTI morajo zdravniki oceniti vpliv hitro napredujoče bolezni na sposobnost bolnikov za prejem infuzije CAR-T. Nekaterim bolnikom zdravljenje z zdravilom CARVYKTI morda ne bo koristilo zaradi možnega povečanega tveganja za zgodnjo smrt, če bolezen med premostitvenim zdravljenjem hitro napreduje.

Spremljanje bolnika po prejemu infuzije

Bolnike je treba v kvalificiranem zdravstvenem centru spremljati glede znakov in simptomov sindroma sproščanja citokinov, nevroloških dogodkov in drugih toksičnih učinkov, in sicer vsakodnevno 14 dni po prejemu infuzije zdravila CARVYKTI in nato občasno še nadaljnja 2 tedna po prejemu infuzije zdravila CARVYKTI (glejte poglavje 4.4).

Bolnikom je treba naročiti, naj najmanj 4 tedne po prejemu infuzije bivajo v bližini za CAR-T celično terapijo kvalificiranega zdravstvenega centra.

Sindrom sproščanja citokinov

Po prejemu infuzije zdravila CARVYKTI lahko pride do sindroma sproščanja citokinov, vključno s smrtnimi in življenje ogrožajočimi reakcijami.

Po prejemu infuzije zdravila CARVYKTI je prišlo do sindroma sproščanja citokinov pri skoraj vseh bolnikih, pri čemer je bila večina teh reakcij stopnje 1 ali 2 (glejte poglavje 4.8). Mediani čas od infuzije zdravila CARVYKTI (dan 1) do nastopa sindroma sproščanja citokinov je bil 7 dni (od 1 do 23 dni). Pri približno 83% bolnikov se je sindrom sproščanja citokinov pojavil po 3. dnevu od prejema infuzije zdravila CARVYKTI.

V skoraj vseh primerih je sindrom sproščanja citokinov trajal od 1 do 18 dni (mediano trajanje 4 dni), pri devetinosemdesetih odstotkih bolnikov je sindrom sproščanja citokinov trajal 7 dni ali manj.

Klinični znaki in simptomi sindroma sproščanja citokinov med drugim lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo (z okorelostjo ali brez nje), mrazenje, hipotenzijo, hipoksijo in zvišane koncentracije jetrnih encimov. Potencialno življenjsko nevarni zapleti sindroma sproščanja citokinov lahko vključujejo tudi disfunkcijo srca, nevrološko toksičnost in hemofagocitno limfohistiocitozo (HLH). Bolniki, pri katerih se razvije HLH, imajo lahko povečano tveganje za hudo krvavitev. Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov navedenih zapletov, vključno z zvišano telesno temperaturo. Dejavniki tveganja za hudo obliko sindroma sproščanja citokinov vključujejo veliko tumorsko breme pred prejemom infuzije, aktivno okužbo in zgodnje pojavljanje zvišane telesne temperature ali vztrajno zvišano telesno temperaturo po 24 urah simptomatskega zdravljenja.

Infuzijo zdravila CARVYKTI je treba odložiti, če pri bolniku še niso izzveneli resni neželeni učinki predhodnega limfodeplecijskega zdravljenja ali premostitvenega zdravljenja (vključno s toksičnim delovanjem na srce ali pljuča), če gre pri bolniku za hitro napredovanje bolezni ali klinično pomembno aktivno okužbo (glejte poglavje 4.2). Zagotoviti je treba ustrezno profilakso in zdravljenje okužb ter aktivne okužbe popolnoma pozdraviti pred prejemom infuzije zdravila CARVYKTI. Okužbe se lahko pojavljajo tudi med potekom sindroma sproščanja citokinov in povečujejo tveganje za smrtni izid.

Pred infundiranjem mora biti na razpolago najmanj en odmerek tocilizumaba za uporabo v primeru sindroma sproščanja citokinov. V kvalificiranem zdravstvenem centru mora biti zagotovljen dostop do dodatnega odmerka v 8 urah od vsakega predhodnega odmerka. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na razpolago zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu Evropske agencije za zdravila, morajo biti v zdravstvenem centru na razpolago ustrezni alternativni ukrepi za zdravljenje CRS namesto tocilizumaba. Bolnike je treba v kvalificiranem zdravstvenem centru spremljati glede znakov in simptomov sindroma sproščanja citokinov, in sicer vsakodnevno 14 dni po prejemu infuzije zdravila CARVYKTI in nato občasno še nadaljnja 2 tedna po prejemu infuzije zdravila CARVYKTI.

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru sindroma sproščanja citokinov takoj poiščejo zdravniško pomoč, ne glede na to, kdaj se znaki in simptomi pojavijo. Pri prvih znakih sindroma sproščanja citokinov je treba bolnika takoj pregledati in oceniti, ali potrebuje hospitalizacijo in podporno zdravljenje, ter uvesti tocilizumab oziroma tocilizumab in kortikosteroide, kot je navedeno spodaj v preglednici 1.

Pri bolnikih s hudo ali neodzivno obliko sindroma sproščanja citokinov je treba pomisliti na možnost hemofagocitne limfohistiocitoze in opraviti ustrezne preiskave. Pri bolnikih z velikim tumorskim bremenom pred prejemom infuzije, z zgodnjim zvišanjem telesne temperature ali z vztrajno zvišano telesno temperaturo po 24 urah je treba razmisliti o zgodnji uporabi tocilizumaba. Dokler sindrom sproščanja citokinov ne izzveni, se je treba izogibati uporabi rastnih dejavnikov za mieloično vrsto, zlasti granulocitne in makrofagne kolonije stimulirajočih faktorjev (GM-CSF). Pri bolnikih z velikim tumorskim bremenom pride v poštev zmanjševanje izhodiščnega bremena bolezni s premostitvenim zdravljenjem pred prejemom infuzije zdravila CARVYKTI (glejte poglavje 4.2).

Zdravljenje sindroma sproščanja citokinov v povezavi z zdravilom CARVYKTI

V primeru suma na sindrom sproščanja citokinov je treba bolnika zdraviti v skladu s priporočili v preglednici 1. Po potrebi je treba bolniku nuditi podporno zdravljenje za sindrom sproščanja citokinov (kar med drugim vključuje antipiretike, intravensko infuzijo za nadomeščanje tekočine, vazokonstriktorje, dodajanje kisika itd.). Razmisliti je treba o laboratorijskih preiskavah za spremljanje diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), hematoloških parametrov ter delovanja pljuč, srca, ledvic in jeter. Za bolnike, pri katerih se razvijeta sindrom sproščanja citokinov v napreduvali obliki in hemofagocitna limfohistiocitoza, ki vztrajata v hudi ali življenje ogrožajoči obliki tudi po predhodnem odmerjanju tocilizumaba in kortikosteroidov, pride v poštev zdravljenje z drugimi monoklonskimi protitelesi, ki so usmerjena proti citokinom (na primer anti-IL1 in/ali anti-TNF α), ali zdravljenje, ki omogoča zmanjšanje števila ali uničenje celic CAR-T.

V primeru suma na sočasno nevrološko toksičnost v času sindroma sproščanja citokinov naj bolnik prejema:

- kortikosteroide po intenzivnejšem protokolu odmerjanja glede na stopnje sindroma sproščanja citokinov in nevrološke toksičnosti v preglednicah 1 in 2,
- tocilizumab glede na stopnjo sindroma sproščanja citokinov v preglednici 1,
- antiepileptik glede na nevrološko toksičnost v preglednici 2.

Preglednica 1: Stopnje sindroma sproščanja citokinov in navodila za zdravljenje

Stopnja sindroma sproščanja citokinov^a	tocilizumab^b	kortikosteroidi^f
Stopnja 1 temperatura ≥ 38 °C ^c	Razmislite o dajanju tocilizumaba 8 mg/kg z intravensko infuzijo, ki traja 1 uro (odmerek naj ne presega 800 mg).	NS
Stopnja 2 simptomi, ki zahtevajo manj agresivno zdravljenje in se nanj odzovejo temperatura ≥ 38 °C ^c s sočasno: hipotenzijo, zaradi katere ni potrebna uporaba vazokonstriktorjev, in/ali hipoksijo, zaradi katere je potrebno dodajanje kisika skozi nosni kateter ^e ali pred usta in nos (<i>blow-by</i>), ali organska toksičnost stopnje 2	Bolniku dajte tocilizumab 8 mg/kg z intravensko infuzijo, ki traja 1 uro (odmerek naj ne presega 800 mg). Po potrebi mu ponovno dajte tocilizumab vsakih 8 ur, če ni odziva na intravensko dodajanje tekočin do 1 litra ali povečano dodajanje kisika. Če v 24 urah ne pride do izboljšanja ali se stanje hitro slabša, ponovite odmerjanje tocilizumaba in zvišajte odmerjanje deksametazona (20 mg intravensko vsakih 6 do 12 ur). Po 2 odmerkih tocilizumaba razmislite o uporabi drugih proticitokinskih sredstev. ^d Ne prekoračite odmerjanja tocilizumaba: bolnik sme prejeti največ 3 odmerke v 24 urah oziroma skupno največ 4 odmerke.	Razmislite o dajanju metilprednizolona 1 mg/kg intravensko dvakrat na dan ali deksametazona (npr. 10 mg intravensko vsakih 6 ur).
Stopnja 3 simptomi, ki zahtevajo agresivno zdravljenje in se nanj odzovejo temperatura ≥ 38 °C ^c s sočasno:	Postopajte kot pri stopnji 2.	Bolniku dajte metilprednizolon 1 mg/kg intravensko dvakrat na dan ali deksametazon (npr. 10 mg intravensko vsakih 6 ur).

<p>hipotenzijo, zaradi katere je potrebna uporaba enega vazokonstriktorja z ali brez vazopresina, in/ali,</p> <p>hipoksijo, zaradi katere je potrebno dodajanje kisika z visokim pretokom skozi nosni kateter^c, obrazno masko, masko z nepovratnim ventilom ali Venturijevo masko,</p> <p>ali</p> <p>organska toksičnost stopnje 3 ali zvišanje vrednosti aminotransferaz stopnje 4</p>	<p>Če v 24 urah ne pride do izboljšanja ali se stanje hitro slabša, ponovite odmerjanje tocilizumaba in zvišajte odmerjanje deksametazona (20 mg intravensko vsakih 6 do 12 ur).</p> <p>Če v 24 urah ne pride do izboljšanja ali se stanje še vedno hitro slabša, preidite na odmerjanje metilprednizolona 2 mg/kg intravensko vsakih 12 ur.</p> <p>Po 2 odmerkih tocilizumaba razmislite o uporabi drugih proticitokinskih sredstev.d</p> <p>Ne prekoračite odmerjanja tocilizumaba: bolnik sme prejeti največ 3 odmerke v 24 urah oziroma skupno največ 4 odmerke.</p>	
<p>Stopnja 4 življenje ogrožajoči simptomi potreba po podpori dihanja z ventilatorjem ali kontinuirani venovenski hemodializi (CVVHD - continuous veno-venous haemodialysis).</p> <p>temperatura ≥ 38 °C s sočasno:</p> <p>hipotenzijo, zaradi katere je potrebna uporaba več vazokonstriktorjev (z izjemo vazopresina), in/ali</p> <p>hipoksijo, zaradi katere je potrebno dodajanje kisika z ventilacijo s pozitivnim tlakom (npr. CPAP, BiPAP, intubacijo in mehansko ventilacijo),</p> <p>ali</p> <p>organska toksičnost stopnje 4 (razen zvišanja vrednosti aminotransferaz)</p>	<p>Postopajte kot pri stopnji 2.</p>	<p>Bolniku dajte deksametazon 20 mg intravensko vsakih 6 ur.</p>
	<p>Po 2 odmerkih tocilizumaba razmislite o uporabi drugih proticitokinskih sredstev.^d Ne prekoračite odmerjanja tocilizumaba: bolnik sme prejeti največ 3 odmerke v 24 urah oziroma skupno največ 4 odmerke.</p> <p>Če v 24 urah ne pride do izboljšanja, razmislite o odmerjanju metilprednizolona (1-2 g intravensko, po potrebi ponavljajte vsakih 24 ur in nato postopno znižujte odmerjanje v skladu s kliničnimi indikacijami) ali dajte bolniku druga imunosupresivna zdravila (npr. druga zdravila, usmerjena proti celicam T).</p>	

- a Na osnovi opredelitve stopenj sindroma sproščanja citokinov Ameriškega združenja za transplantacijsko in celično zdravljenje (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*) ASTCT 2019 (Lee et.al, 2019), dopolnjene z vključitvijo organske toksičnosti.
- b Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tocilizumab. Razmislite o alternativnih ukrepih (glejte poglavji 4.2 in 4.4).
- c Zvišana telesna temperatura zaradi sindroma sproščanja citokinov: zvišana telesna temperatura ni vedno prisotna ob hipotenziji ali hipoksiji, saj je lahko prikrita zaradi ukrepov, kot je zdravljenje z antipiretiki ali proticitotokskimi zdravili (npr. tocilizumab ali steroidi). Odsotnost zvišane telesne temperature ne vpliva na odločitev o zdravljenju sindroma sproščanja citokinov. V takem primeru naj bo zdravljenje sindroma sproščanja citokinov vezano na hipotenzijo in/ali hipoksijo in na težje simptome, ki jih ni mogoče pripisati drugim vzrokom.
- d Monoklonska protitelesa, ki so usmerjena proti citokinom (na primer proti IL-1, kot je anakinra), se lahko uporabijo na podlagi prakse ustanove za neodzivni sindrom sproščanja citokinov.
- e Nosni kateter z majhnim pretokom pomeni ≤ 6 l/min, nosni kateter z velikim pretokom pomeni >6 l/min.
- f Zdravljenje s kortikosteroidi nadaljujte, dokler se težave ne umirijo do stopnje 1 ali manj, nato njihovo odmerjanje postopno znižujte, če je bil bolnik skupno vsem kortikosteroidom izpostavljen več kot 3 dni.

Nevrološke toksičnosti

Po zdravljenju z zdravilom CARVYKTI pogosto pride do nevroloških toksičnosti, ki so lahko tudi smrtne ali življenje ogrožajoče (glejte poglavje 4.8). Nevrološke toksičnosti so vključevale sindrom nevrotoksičnosti povezan z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS - immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), gibalno in nevrokognitivno toksičnost (MNT - movement and neurocognitive toxicity) z znaki in simptomi parkinsonizma, Guillain-Barréjev sindrom, periferne nevropatije in paralize možganskih živcev. Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi teh nevroloških toksičnosti ter jih opozoriti na možnost zakasnelega pojavljanja nekaterih izmed navedenih toksičnosti. Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru pojava znakov ali simptomov katere od navedenih nevroloških toksičnosti ne glede na to, kdaj se znaki in simptomi pojavijo, takoj poiščejo zdravniško pomoč in se dogovorijo za dodatni pregled in zdravljenje.

Sindrom nevrotoksičnosti povezan z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS)

Pri bolnikih, ki prejmejo zdravilo CARVYKTI, lahko pride do smrtnega ali življenje ogrožajočega sindroma ICANS po zdravljenju z zdravilom CARVYKTI, in sicer lahko do tega pride pred nastopom, sočasno, po končanju simptomov ali v odsotnosti sindroma sproščanja citokinov. Simptomi so vključevali afazijo, počasen govor, disgrafijo, encefalopatijo, zmanjšano stopnjo zavesti in stanje zmedenosti.

Pri bolnikih z velikim tumorskim bremenom pride v poštev zmanjševanje izhodiščnega bremena bolezni s premostitvenim zdravljenjem pred prejemom infuzije zdravila CARVYKTI, kar lahko zmanjša tudi tveganje za razvoj nevrološke toksičnosti (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba štiri tedne po prejemu infuzije spremljati glede znakov oziroma simptomov ICANS. Pri prvih znakih ICANS je treba bolnika takoj pregledati in preveriti, ali potrebuje hospitalizacijo in zdravljenje s podporno oskrbo, kot je navedeno spodaj v preglednici 2. Zgodnje odkrivanje in intenzivno zdravljenje v primeru sindroma sproščanja citokinov ali ICANS je lahko pomembno pri preprečevanju pojavljanja ali poslabšanja nevrološke toksičnosti. Bolnike je treba še naprej spremljati glede znakov in simptomov nevrološke toksičnosti tudi po okrevanju po sindromu sproščanja citokinov in/ali ICANS.

Zdravljenje nevrološke toksičnosti v povezavi z zdravilom CARVYKTI

Pri prvih znakih nevrološke toksičnosti, kar vključuje ICANS, je treba razmisliti o nevrološkem pregledu. Izključiti je treba druge možne vzroke nevroloških simptomov. V primeru resne ali življenje ogrožajoče toksičnosti je treba pričeti intenzivno in podporno zdravljenje.

V primeru suma na sočasen sindrom sproščanja citokinov v času nevrološke toksičnosti naj bolnik prejema:

- kortikosteroide po intenzivnejšem protokolu odmerjanja glede na stopnjo sindroma sproščanja citokinov in nevrološke toksičnosti v preglednicah 1 in 2,
- tocilizumab glede na stopnjo sindroma sproščanja citokinov v preglednici 1,
- antiepileptik glede na nevrološko toksičnost v preglednici 2.

Preglednica 2: Navodila za zdravljenje sindroma ICANS

Stopnja sindroma ICANS^a	kortikosteroidi
Stopnja 1 ocena ICE 7-9 ^b ali zmanjšana stopnja zavesti: oseba se ovede spontano	Razmislite o dajanju deksametazona ^c 10 mg intravensko vsakih 6 do 12 ur 2 do 3 dni. Razmislite o dajanju nesedativnih antiepileptikov (npr. levetiracetam) za profilakso proti epileptičnim napadom.
Stopnja 2 ocena ICE 3-6 ^b ali zmanjšana stopnja zavesti: oseba se ovede na glasen poziv	Bolniku dajte deksametazon ^c 10 mg intravensko vsakih 6 ur 2 do 3 dni ali dalj časa, če simptomi vztrajajo. Razmislite o postopnem zmanševanju odmerjanja, če je bil bolnik skupno vsem kortikosteroidom izpostavljen več kot 3 dni. Razmislite o dajanju nesedativnih antiepileptikov (npr. levetiracetam) za profilakso proti epileptičnim napadom.
Stopnja 3 ocena ICE 0-2 ^b (če je ocena ICE 0, bolnika pa je mogoče zbuditi (npr. buden bolnik z globalno afazijo) in je sposoben za izvajanje ocenjevanja) ali zmanjšana stopnja zavesti: oseba se ovede samo na taktilni stimulus ali epileptični napad: <ul style="list-style-type: none">• bodisi katerikoli klinični epileptični napad, lokaliziran ali generaliziran, ki se hitro umiri,• ali nekonvulzivni napad, opazen na elektroencefalogramu (EEG), ki izzveni po intervenciji, ali zvišan intrakranialni tlak (IKT): žariščni/lokalni edem, zaznan s slikovno metodo za prikaz živčevja ^d	Bolniku dajte deksametazon ^c 10-20 mg intravensko vsakih 6 ur. Če po 48 urah ne pride do izboljšanja ali se nevrološka toksičnost slabša, stopnjajte odmerjanje deksametazona ^c na najmanj 20 mg intravensko vsakih 6 ur in nato odmerjanje postopno zmanjšujte v obdobju 7 dni. ALI stopnjajte odmerjanje z visokimi odmerki metilprednizolona (1 g/dan, po potrebi ponavljajte vsakih 24 ur in nato postopno zmanjšujte odmerjanje v skladu s kliničnimi indikacijami). Razmislite o dajanju nesedativnih antiepileptikov (npr. levetiracetam) za profilakso proti epileptičnim napadom.

<p>Stopnja 4</p> <p>ocena ICE 0^b (bolnika ni mogoče zbuditi in ni sposoben za ocenjevanje ICE)</p> <p>ali zmanjšana stopnja zavesti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bodisi osebe ni mogoče zbuditi oziroma jo zbudi le močnejši ali večkratni taktilni stimulus • ali gre za stupor ali komo, <p>ali epileptični napad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bodisi življenje ogrožajoč dolgotrajen epileptični napad (>5 minut) • ali večkratni klinični napadi ali električni izbruhi brez vmesne umiritve na izhodiščno raven, <p>ali motorični znaki^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • globoka žariščna motorična oslabeledost kot sta hemipareza ali parapareza, <p>ali zvišan intrakranialni tlak/možganski edem z znaki/simptomi, kot so:</p> <ul style="list-style-type: none"> • difuzni možganski edem, zaznan s slikovno metodo za prikaz živčevja • ali decerebracijski ali dekortikacijski položaj • ali paraliza VI. možganskega živca • ali edem papile vidnega živca • ali Cushingova triada 	<p>Bolniku dajte deksametazon^c 10-20 mg intravensko vsakih 6 ur.</p> <p>Če v 24 urah ne pride do izboljšanja ali se nevrološka toksičnost slabša, stopnjajte odmerjanje z visokimi odmerki metilprednizolona (1-2 g/dan, po potrebi ponavljajte vsakih 24 ur in nato postopno zmanjšajte odmerjanje v skladu s kliničnimi indikacijami).</p> <p>Razmislite o dajanju nesedativnih antiepileptikov (npr. levetiracetam) za profilakso proti epileptičnim napadom.</p> <p>V primeru suma na zvišan intrakranialni tlak ali možganski edem, razmislite o uvedbi hiperventilacije in zdravljenju s hiperosmolarnimi sredstvi. Bolniku dajte visoke odmerke metilprednizolona (1-2 g/dan, po potrebi ponavljajte vsakih 24 ur in nato postopno zmanjšajte odmerjanje v skladu s kliničnimi indikacijami) ter razmislite o posvetu z nevrologom in/ali nevrokirurgom.</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

EEG = elektroencefalogram; ICE = encefalopatija zaradi imunskih efektorskih celic (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*)

Opomba: Stopnja in zdravljenje sindroma ICANS sta določena glede na najbolj izražen pojav (ocena ICE, stopnja zavesti, epileptični napad, motorični znaki, zvišan intrakranialni tlak/možganski edem), ki ga ni mogoče pripisati drugemu vzroku.

^a ASTCT 2019 kriteriji za opredelitev stopenj nevrološke toksičnosti (Lee et.al, 2019)

^b Če je bolnika mogoče zbuditi in je sposoben za izvajanje ocenjevanja encefalopatije zaradi imunskih efektorskih celic (ICE), izvedite ocenjevanje v skladu s preglednico 3 spodaj.

^c Vsa navodila za odmerjanje deksametazona veljajo za deksametazon ali ekvivalent.

^d Intrakranialna krvavitev s pridruženim edemom ali brez njega ne šteje med pojave nevrotoksičnosti in ni vključena v ocenjevanje stopnje sindroma ICANS. Stopnjo intrakranialne krvavitve je mogoče določiti glede na CTCAE v5.0 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

^e Stopnji tremorja in mioklonusa v povezavi z zdravljenjem z imunskimi efekorskimi celicami je mogoče določiti glede na CTCAE v5.0, ne vplivata pa na določanje stopnje sindroma ICANS.

Preglednica 3: Ocenjevanje encefalopatije zaradi imunskih efektorskih celic (ICE, *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*)

Točkovnik za oceno encefalopatije zaradi imunskih efektorskih celic ^a	
	Točke
Orientiranost v času in prostoru: bolnik ve, katerega leta in meseca smo ter v katerem mestu in bolnišnici se nahaja	4
Poimenovanje: bolnik imenuje 3 predmete (ko pokažete npr. uro, pisalo, gumb)	3
Izvajanje naloge na ukaz: (npr. "pokažite 2 prsta" ali "zaprite oči in pokažite/iztegnite jezik")	1
Pisanje: sposobnost pisanja običajnega stavka	1
Pozornost: odštevanje po 10 od 100 nazaj	1

^a Ocene po točkovniku ICE:

- ocena 10: brez motenj
- ocena 7-9: ICANS stopnje 1
- ocena 3-6: ICANS stopnje 2
- ocena 0-2: ICANS stopnje 3
- ocena 0: bolnika ni mogoče zbuditi in ni sposoben za ocenjevanje ICE: ICANS stopnje 4

Gibalna in nevrokognitivna toksičnost z znaki in simptomi parkinsonizma

V preskušanih zdravila CARVYKTI so poročali o toksičnem delovanju na živčevje v smislu gibalne in nevrokognitivne toksičnosti z znaki in simptomi parkinsonizma. Opažali so skupke simptomov s časovno različnim pojavljanjem, ki so obsegali več kot eno področje simptomov, vključno z gibalnimi (npr. mikrografija, tremor, bradikinezija, rigidnost, sključena drža, podrsavajoča hoja), kognitivnimi (npr. slabšanje spomina, motnje pozornosti, zmedenost) in osebnostnimi spremembami (npr. zmanjšana obrazna mimika, plitvo čustvovanje, izraz na obrazu kot maska, apatija), pogosto z neizrazitim začetkom (npr. mikrografija, plitvo čustvovanje), ki so pri nekaterih bolnikih napredovale do stopnje nezmožnosti za delo oziroma nezmožnosti skrbeti zase. Pri večini teh bolnikov je šlo za kombinacijo dveh ali več dejavnikov, kot so veliko tumorsko breme ob izhodišču (delež plazmatk v kostnem mozgu $\geq 80\%$ ali monoklonski zobec v serumu ≥ 50 g/l ali koncentracija prostih lahkih verig v serumu ≥ 5000 mg/l), predhoden sindrom sproščanja citokinov stopnje 2 ali več, predhoden sindrom ICANS ali obsežna ekspanzija in obstojnost celic CAR-T. Zdravljenje z levodopo/karbidopo (n=4) ni učinkovito zmanjšalo simptomatike pri teh bolnikih.

Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov parkinsonizma, ki se lahko pojavijo z zamikom, in jih zdraviti z ukrepi podporne oskrbe.

Guillain-Barréjev sindrom

Po zdravljenju z zdravilom CARVYKTI so poročali o pojavljanju Guillain-Barréjevega sindroma (GBS). Simptomi, o katerih so poročali, so značilni za Miller-Fisherjevo različico Guillain-Barréjevega sindroma: motorična šibkost, motnje govora in poliradikulonevritis (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati glede pojavljanja Guillain-Barréjevega sindroma. Pri bolnikih s klinično sliko periferne nevropatije je treba pomisliti na Guillain-Barréjev sindrom in jih pregledati. Razmisliti je treba o zdravljenju z intravenskimi imunoglobulini (IVIG) in stopnjevanju zdravljenja z uporabo plazmafereze glede na izraženost toksičnosti.

Periferna nevropatija

V preskušanih zdravila CARVYKTI so poročali o pojavljanju periferne nevropatije, vključno s senzorično, motorično in senzomotorično nevropatijo.

Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov periferne nevropatije. Razmisliti je treba o kratkotrajnem zdravljenju s sistemskimi kortikosteroidi na osnovi izraženosti in napredovanja znakov in simptomov.

Paralize možganskih živcev

V preskušanih zdravila CARVYKTI so poročali o pojavljanju paraliz 7., 3., 5. in 6. možganskega živca, ki so bile v nekaterih primerih obojestranske, o poslabšanju paralize možganskega živca po predhodnem izboljšanju in o pojavljanju periferne nevropatije pri bolnikih s paralizo možganskega živca.

Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov paraliz možganskih živcev. Razmisliti je treba o kratkotrajnem zdravljenju s sistemskimi kortikosteroidi na osnovi izraženosti in napredovalosti znakov in simptomov.

Dolgotrajne in ponavljajoče se citopenije

Citopenije lahko pri bolnikih vztrajajo več tednov po limfodepleciji s kemoterapijo in prejemu infuzije zdravila CARVYKTI in bolnike je treba zdraviti v skladu z lokalnimi smernicami. V študijah zdravila CARVYKTI je skoraj pri vseh bolnikih prišlo do enega ali več neželenih učinkov s citopenijo stopnje 3 ali 4. Pri večini bolnikov je bil mediani čas od prejema infuzije do prvega pojava citopenije

stopnje 3 ali 4 manj kot dva tedna, pri čemer je pri večini bolnikov do 30. dne prišlo do izboljšanja citopenij do stopnje 2 ali manj (glejte poglavje 4.8).

Krvno sliko je treba pri bolnikih spremljati pred in po prejemu infuzije zdravila CARVYKTI. V primeru trombocitopenije je treba razmisliti o podpornem zdravljenju s transfuzijo trombocitov. Dolgotrajna nevtropenija je povezana s povečanim tveganjem za okužbe. Uporaba rastnih dejavnikov za mieloično vrsto, zlasti granulocitne in makrofagne kolonije stimulirajočih faktorjev (GM-CSF), lahko poslabša simptome sindroma sproščanja citokinov in ni priporočena v prvih 3 tednih po prejemu infuzije zdravila CARVYKTI oziroma dokler ne izzveni sindrom sproščanja citokinov.

Hude okužbe in febrilna nevtropenija

Po prejemu infuzije zdravila CARVYKTI je pri bolnikih pogosto prihajalo do hudih okužb, med katerimi so bile tudi življenjske ogrožajoče in smrtne (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih je treba pred in po prejemu infuzije zdravila CARVYKTI spremljati znake in simptome okužbe in jih ustrezno zdraviti. Bolnik mora prejeti profilaktične antibiotike v skladu z lokalnimi smernicami. Znano je, da okužbe dodatno zapletejo potek in zdravljenje sočasnega sindroma sproščanja citokinov. Pri bolnikih s klinično pomembno aktivno okužbo se zdravljenja z zdravilom CARVYKTI ne sme začeti, dokler okužba ni obvladana.

V primeru febrilne nevtropenije je treba okužbo opredeliti in bolnika ustrezno zdraviti s širokospektralnimi antibiotiki, z nadomeščanjem tekočin in drugimi podpornimi ukrepi v skladu z medicinskimi indikacijami.

Pri bolnikih, ki prejmejo zdravilo CARVYKTI, je tveganje za hud potek oziroma smrten izid okužbe COVID-19 lahko povečano. Bolnike je treba opozoriti na pomembnost preventivnih ukrepov.

Virusna reaktivacija

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki delujejo proti celicam B, lahko pride do reaktivacije virusa hepatitisa B, kar v nekaterih primerih povzroči fulminantni hepatitis, odpoved jeter in smrt.

Zaenkrat za bolnike s pozitivnim izvidom testa na okužbo z virusom HIV, z aktivno okužbo z virusom HBV ali z aktivno okužbo z virusom HCV zdravila CARVYKTI niso izdelali niti uporabili. Pred odvzemom celic za izdelavo zdravila je treba pri bolniku opraviti presejalno testiranje na okužbe z virusom hepatitisa B, hepatitisa C in z virusom HIV ter drugimi povzročitelji okužb (glejte poglavje 4.2).

Hipogamaglobulinemija

Pri bolnikih, ki prejmejo zdravilo CARVYKTI, lahko pride do hipogamaglobulinemije.

Po zdravljenju z zdravilom CARVYKTI je treba pri bolniku spremljati raven imunoglobulinov in mu pri koncentraciji IgG <400 mg/dl aplicirati intravenske imunoglobuline. Bolnika je treba zdraviti v skladu s standardnimi smernicami, kar vključuje profilakso z antibiotiki ali protivirusnimi zdravili ter opazovanje glede pojava morebitne okužbe.

Sekundarni tumorji

Pri bolnikih, ki prejmejo zdravilo CARVYKTI, lahko pride do razvoja sekundarnih tumorjev. V študiji, ki še poteka, so poročali o CAR-pozitivnem T-celičnem limfomu. Bolnike je treba doživljenjsko spremljati zaradi pojavljanja sekundarnih tumorjev. Če pride do razvoja sekundarnega tumorja, je treba kontaktirati farmacevtsko družbo in pridobiti navodila za odvzem bolnikovih vzorcev za preiskave.

Vpliv na virološko testiranje

Zaradi omejenih in kratkih odsekov enakih genetskih informacij med lentivirusnim vektorjem, ki se uporablja za izdelavo zdravila CARVYKTI, in virusom HIV, lahko nekateri testi na prisotnost nukleinske kisline virusa HIV (NAT, nucleic acid techniques) dajo lažno pozitiven rezultat.

Darovanje krvi, organov, tkiv in celic

Bolniki, zdravljeni z zdravilom CARVYKTI, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv in celic za presaditev. Te informacije so navedene na opozorilni kartici za bolnika, ki jo je po zdravljenju treba dati bolniku.

Preobčutljivost

Pri prejetju infuzije zdravila CARVYKTI lahko pride do alergijske reakcije. Zaradi prisotnosti dimetilsulfoksida (DMSO) ali rezidualnega kanamicina v zdravilu CARVYKTI lahko pride do resnih preobčutljivostnih reakcij, vključno z anafilaksijo. Bolnike je treba 2 uri po prejemu infuzije skrbno opazovati glede pojavljanja znakov in simptomov hude reakcije. V tem primeru je treba takoj ukrepati in bolnika ustrezno zdraviti na osnovi izraženosti preobčutljivostne reakcije.

Dolgoročno spremljanje

Za boljše razumevanje dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila CARVYKTI se pričakuje, da bodo bolniki vključeni v register.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Z zdravilom CARVYKTI niso izvedli farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili.

Sočasnega odmerjanja zdravil, za katera je znano, da zavirajo delovanje celic T, niso formalno proučevali. Sočasnega odmerjanja zdravil, za katera je znano, da spodbujajo delovanje celic T, niso raziskovali in učinki sočasnega zdravljenja z njimi niso znani.

V kliničnih preskušanjih zdravila CARVYKTI so nekateri bolniki za zdravljenje sindroma sproščanja citokinov potrebovali tocilizumab, kortikosteroide in anakinro. Po odmerjanju tocilizumaba se ekspanzija zdravila CARVYKTI nadaljuje in ta tudi ostaja prisoten v telesu. V študiji MMY2001 je bila pri bolnikih, ki so prejeli tocilizumab, ($n=68$) C_{max} 81% večja, AUC_{0-28d} pa 72% večja kot pri bolnikih ($n=29$), ki niso prejeli tocilizumaba. Pri bolnikih, ki so prejeli kortikosteroide, ($n=28$) je bila C_{max} 75% večja, AUC_{0-28} pa 112% večja kot pri bolnikih, ki niso prejeli kortikosteroidov ($n=69$). Nadalje je bila pri bolnikih, ki so prejeli anakinro, ($n=20$) C_{max} 41% večja, AUC_{0-28d} pa 72% večja kot pri bolnikih, ki niso prejeli anakinre ($n=77$). V študiji MMY3002 so bili rezultati v povezavi s tocilizumabom in kortikosteroidi podobni kot v študiji MMY2001.

Živa cepiva

Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi med potekom ali po zaključku zdravljenja z zdravilom CARVYKTI niso preučili. Kot previdnostni ukrep cepljenje z živimi virusnimi cepivi ni priporočeno v obdobju najmanj 6 tednov pred začetkom limfodeplecije s kemoterapijo, med zdravljenjem z zdravilom CARVYKTI in do imunske rekonstitucije po zdravljenju z zdravilom CARVYKTI.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom CARVYKTI je pri ženskah v rodni dobi treba preveriti status nosečnosti.

Podatkov o izpostavljenosti zdravilu je premalo, da bi lahko podali priporočila, kako dolgo po zdravljenju z zdravilom CARVYKTI je treba uporabljati kontracepcijo.

V kliničnih študijah so bolnicam v rodni dobi svetovali uporabo zelo učinkovite metode kontracepcije, bolnikom, katerih partnerke so bile v rodni dobi ali noseče, pa so naročili, naj uporabljajo barierno metodo kontracepcije eno leto od prejema zdravila CARVYKTI.

Za informacije, ali morajo bolnice, ki prejmejo limfodeplecijo s kemoterapijo, uporabljati kontracepcijo, glejte navodila za predpisovanje limfodeplecije s kemoterapijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila CARVYKTI pri nosečnicah ni. Z zdravilom CARVYKTI niso opravili študij reproduktivne in razvojne toksičnosti na živalih. Ni znano, ali se zdravilo CARVYKTI lahko prenese na plod in ali lahko deluje toksično na plod.

Iz tega razloga uporaba zdravila CARVYKTI ni priporočena pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Nosečnice je treba opozoriti na možno tveganje za plod. O nosečnosti po zdravljenju z zdravilom CARVYKTI se je treba pogovoriti z lečečim zdravnikom.

Pri nosečnicah, ki so prejele zdravilo CARVYKTI, lahko pride do hipogamaglobulinemije. Pri novorojenčkih mater, ki so prejele zdravilo CARVYKTI, je treba opraviti oceno ravnih imunoglobulinov.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo CARVYKTI izloča v materino mleko. Ženske, ki dojijo, je treba opozoriti na možno tveganje za dojenega otroka.

Po odmerjanju zdravila CARVYKTI se je o dojenju treba pogovoriti z lečečim zdravnikom.

Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila CARVYKTI na plodnost ni. Vpliva zdravila CARVYKTI na plodnost pri moških in ženskah niso ocenjevali v študijah na živalih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo CARVYKTI ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zaradi možnosti pojava nevroloških dogodkov, imajo bolniki, ki prejemajo zdravilo CARVYKTI, 8 tednov po prejemu infuzije zdravila CARVYKTI povečano tveganje za stanja spremenjene ali zmanjšane stopnje zavesti ali zmanjšane sposobnosti koordinacije gibov (glejte poglavje 4.4).

Bolnikom je treba naročiti, naj v tem začetnem obdobju in v primeru pojava kakršnih koli novih nevroloških simptomov ne vozijo in ne izvajajo tveganih opravil oziroma dejavnosti, kot je upravljanje težkih ali potencialno nevarnih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Varnost zdravila CARVYKTI so ocenjevali pri 396 odraslih z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli infuzijo zdravila CARVYKTI v treh odprtih kliničnih študijah: v študiji MMY2001 (N=106), v katero so bili vključeni bolniki iz glavne kohorte faze 1b/2 (ZDA; n=97) in iz dodatne kohorte (Japonska; n=9), v študiji faze 2 MMY2003 (N=94) in v študiji faze 3 MMY3002 (N=196).

Najpogostejši neželeni učinki zdravila CARVYKTI ($\geq 20\%$) so bili nevtropenija (89%), zvišana telesna temperatura (84%), sindrom sproščanja citokinov (83%), trombocitopenija (60%), anemija (60%), mišičnoskeletne bolečine (38%), utrujenost (35%), limfopenija (34%), levkopenija (33%), hipotenzija (33%), diareja (31%), okužba zgornjih dihal (30%), hipogamaglobulinemija (29%), zvišane koncentracije aminotransferaz (25%), glavobol (24%), navzea (23%) in kašelj (21%).

Do resnega neželenega učinka je prišlo pri 41% bolnikov. Resni neželeni učinki, o katerih so poročali pri $\geq 2\%$ bolnikov, so bili sindrom sproščanja citokinov (11%), pljučnica (7%), sepsa (5%), virusna okužba (4%), nevtropenija (4%), paralize možganskih živcev (4%), ICANS (4%), encefalopatija (3%), bakterijske okužbe (2%), okužba zgornjih dihal (2%), gastroenteritis (2%), febrilna nevtropenija (2%), trombocitopenija (2%), hemofagocitna limfocitocitoza (2%), motorična disfunkcija (2%), dispneja (2%), diareja (2%) in odpoved ledvic (2%).

Najpogostejši ($\geq 5\%$) nehematološki neželeni učinki stopnje ≥ 3 so bili zvišane koncentracije aminotransferaz (11%), pljučnica (9%), febrilna nevtropenija (8%), sepsa (7%), zvišana koncentracija gama-glutamilttransferaze (6%), hipotenzija (6%), zvišana telesna temperatura (6%), bakterijska okužba (5%) in hipogamaglobulinemija (5%).

Najpogostejše ($\geq 20\%$) hematološke nepravilnosti stopnje ≥ 3 so bile nevtropenija (88%), trombocitopenija (44%), anemija (44%), limfopenija (33%) in levkopenija (32%).

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 4 so navedeni neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo CARVYKTI.

V okviru posameznega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti. V posamezni skupini pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti, kjer je to relevantno, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\ 000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 4: Neželeni učinki pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli zdravilo CARVYKTI (N=396)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek	Incidenca (%)		
			vse stopnje	stopnje ≥ 3	
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	bakterijske okužbe ^{*#}	13	5	
		okužba zgornjih dihal [*]	30	2	
		virusna okužba [*]	17	4	
		pljučnica ^{*#}	12	9	
	pogosti	sepsa ^{1#}	9	7	
		gastroenteritis ²	6	1	
		okužba sečil ³	5	1	
		glivična okužba [*]	3	<1	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	nevtropenija [*]	89	88	
		trombocitopenija	60	44	
		anemija ⁴	60	44	
		levkopenija	33	32	
		limfopenija	34	33	
			koagulopatija ²	8	8
	pogosti	febrilna nevtropenija	3	1	
limfocitoza		89	88		
Bolezni imunskega sistema	zelo pogosti	hipogamaglobulinemija [*]	29	5	
		sindrom sproščanja citokinov [#]	83	4	
	pogosti	hemofagocitna limfocitocitoza [#]	3	2	
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	hipokalcemija	16	3	
		hipofosfatemija	17	4	
		zmanjšan apetit	15	1	
		hipokaliemija	17	2	
		hipoalbuminemija	11	<1	
		hiponatriemija	10	2	
		hipomagneziemija	12	<1	
hiperferitinemija ⁷	10	2			
Psihiatrične motnje	pogosti	delirij ⁸	3	<1	
		osebnostne spremembe ⁹	3	1	
Bolezni živčevja	zelo pogosti	encefalopatija ^{10#}	10	2	
		sindrom nevrotoksičnosti v povezavi z imunskimi efektorskimi celicami [#]	11	2	
		motorična disfunkcija ¹¹	13	2	

		omotičnost*	13	1
		glavobol	24	0
		motnje spanja ¹²	10	1
	pogosti	afazija ¹³	5	<1
		paralize možganskih živcev ¹⁴	7	1
		pareza ¹⁵	1	<1
		ataksija ¹⁶	4	<1
		tremor*	5	<1
		nevrotoksičnost [#]	1	1
		periferna naevropatija ¹⁷	7	1
	občasni	Guillain-Barrejev sindrom	<1	<1
Srčne bolezni	zelo pogosti	tahikardija*	13	1
	pogosti	aritmije ¹²	4	2
Žilne bolezni	zelo pogosti	hipotenzija*	33	6
		hipertenzija	11	4
		krvavitev ^{19#}	10	2
	pogosti			
		tromboza*	4	1
		sindrom povečane prepustnosti kapilar	1	0
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	hipoksija*	13	4
		dispneja ^{20#}	14	3
		kašelj*	21	0
Bolezni prebavil	zelo pogosti	diareja ²¹	31	3
		navzea	23	<1
		bruhanje	12	0
		obstipacija	15	0
	pogosti	bolečine v trebuhu*	8	0
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hiperbilirubinemija	3	1
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj*	9	0
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišičnoskeletne bolečine*	38	3
Bolezni sečil	pogosti	odpoved ledvic ²²	6	4
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	zvišana telesna temperatura	84	6
		utrujenost*	35	4
		mrazenje	14	0
		edemi ²³	16	1
		bolečine*	11	1
Preiskave	zelo pogosti	zvišane koncentracije aminotferaz*	25	11
		zvišana koncentracija gama-glutamiltferaze	10	6
	pogosti	zvišana koncentracija C-reaktivnega proteina	7	1
		zvišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi	8	3

Pri poročanju neželenih učinkov so uporabljene izrazi klasifikacije MedDRA verzija 25.0.

Vključuje enega ali več smrtnih izidov.

* Na podlagi združenega izraza.

- 1 Izraz sepsa vključuje bakteriemijo, bakterijsko sepsa, kandidno sepsa, z uporabo pripomočkov povezano bakteriemijo, enterokokno bakteriemijo, hemofilusno sepsa, psevdomonasno bakteriemijo, psevdomonasno sepsa, sepsa, septični šok, stafilokokno bakteriemijo, streptokokno sepsa, sistemsko kandidozo in urosepsa.
- 2 Izraz gastroenteritis vključuje bakterijski enterokolitis, infekcijski enterokolitis, virusni enterokolitis, enterovirusno okužbo, gastroenteritis, kriptosporidijski gastroenteritis, rotavirusni gastroenteritis, salmonelni gastroenteritis, virusni gastroenteritis, gastrointestinalno okužbo in okužbo debelega črevesa.
- 3 Izraz okužba sečil vključuje cistitis, okužbo sečil z E. coli, okužbo sečil, bakterijsko okužbo sečil in virusno okužbo sečil.
- 4 Izraz anemija vključuje anemijo in anemijo zaradi pomanjkanja železa.
- 5 Izraz koagulopatija vključuje podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas, znižano koncentracijo fibrinogena v krvi, patološke vrednosti testov strjevanja krvi, koagulopatijo, diseminirano intravaskularno koagulacijo, hipofibrinogenemijo, povečano mednarodno normalizirano razmerje, zvišano vrednost protrombina in podaljšan protrombinski čas.
- 6 Izraz limfocitoza vključuje povečano število limfocitov in limfocitozo.
- 7 Izraz hiperferitinemija vključuje hiperferitinemijo in zvišano koncentracijo feritina v serumu.
- 8 Izraz delirij vključuje agitacijo, delirij, dezorientiranost, evforično razpoloženje, halucinacije, razdražljivost in nemir.
- 9 Izraz osebnostne spremembe vključuje plitvo čustvovanje, indiferentnost, osebnostne spremembe in zmanjšano obrazno izraznost.
- 10 Izraz encefalopatija vključuje amnezijo, bradifrenijo, stanje zmedenosti, zmanjšano stopnjo zavesti, motnje pozornosti, encefalopatijo, letargijo, spominske motnje, umsko prizadetost, spremembe duševnega stanja, psihomotorično upočasnjenost in počasno odzivanje na dražljaje.
- 11 Izraz motorična disfunkcija vključuje agrafijo, disgrafijo, blefaroptozo, mikrografijo, motorično disfunkcijo, mišično rigidnost, mišične spazme, zategnjenost mišic, mišično šibkost, mioklonus in parkinsonizem.
- 12 Izraz motnje spanja vključuje hipersomnijo, motnje spanja in somnolenco.
- 13 Izraz afazija vključuje afazijo, disartrijo, počasen govor in motnje govora.
- 14 Izraz paraliza možganskih živcev vključuje Bellovo parezo, paralizo možganskega živca, okvaro obraznega živca, paralizo obraznega živca, parezo obraznega živca, paralizo III. možganskega živca, parezo trigemina in paralizo VI. možganskega živca.
- 15 Izraz pareza vključuje hemiparezo, parezo in paralizo peronealnega živca.
- 16 Izraz ataksija vključuje ataksijo, motnje ravnotežja, dismetrijo in motnje telesne drže.
- 17 Izraz periferna nevropatija vključuje periferno nevropatijo, periferno motorično nevropatijo, periferno senzomotorično nevropatijo, periferno senzorično nevropatijo in polinevropatijo.
- 18 Izraz aritmija vključuje atrijsko fibrilacijo, atrijsko undulacijo, atrioventrikularni blok druge stopnje, supraventrikularno tahikardijo, ventrikularne ekstrasistole in ventrikularno tahikardijo.
- 19 Izraz krvavitev vključuje krvavitev iz vstopnega mesta katetra, možgansko krvavitev, veznično krvavitev, kontuzijo, epistakso, kontuzijo očesa, hematomezo, hematohezijo, hematoma, hematurijo, hemoptizo, krvavitev iz spodnjega dela gastrointestinalnega trakta, krvavitev v pljučih, mrežnično krvavitev, retroperitonealno krvavitev, subarahnoidno krvavitev in subduralni hematoma.
- 20 Izraz dispneja vključuje akutno dihalno odpoved, dispnejo, dispnejo ob naporu, dihalno odpoved, tahipnejo in piskajoče dihanje.
- 21 Izraz diareja vključuje kolitis in diarejo.
- 22 Izraz odpoved ledvic vključuje akutno okvaro ledvic, zvišano koncentracijo kreatinina v krvi, ledvično odpoved in okvaro ledvic.
- 23 Izraz edemi vključuje edem obraza, zastajanje tekočine, generalizirane edeme, hipervolemijo, lokaliziran edem, edem, periferne edeme, palatalni edem, periorbitalni edem, periferno otekanje, pljučno kongestijo in pljučni edem.

Od 196 bolnikov v študiji MMY3002 je pri 20 bolnikih, ki so imeli bolezen z večjim tveganjem, prišlo do zgodnjega in hitrega napredovanja bolezni ob premostitvenem zdravljenju pred infuzijo zdravila CARVYKTI in so zdravilo CARVYKTI prejeli v nadaljnjem poteku zdravljenja (glejte poglavje 5.1). Pri teh bolnikih so o gibalni in nevrokognitivni toksičnosti (MNT - movement and neurocognitive toxicity) poročali pri enem bolniku (5%), in sicer z blago izraženostjo (stopnje 1 ali 2). Pri sindromu sproščanja citokinov so pogosteje poročali o stopnji 3 in stopnji 4 (25%), kar je vključevalo dogodke sindroma sproščanja citokinov z zapleti s hemofagocitno limfocitocitozo (10%) ali diseminirano intravaskularno koagulacijo (10%). O sindromu ICANS so poročali z večjo pogostnostjo (35%) oziroma izraženostjo stopnje 3 (10%). Pet bolnikov je umrlo zaradi usodnih dogodkov, povezanih z zdravilom CARVYKTI (2 zaradi krvavitve v sklopu hemofagocitne limfocitocitoze oziroma diseminirane intravaskularne koagulacije, 3 pa zaradi okužbe s smrtnim izidom).

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom sproščanja citokinov

O sindromu sproščanja citokinov so poročali pri 83% bolnikov (n=330); 79% bolnikov (n=314) je imelo dogodke sindroma sproščanja citokinov, ki so bili stopnje 1 ali stopnje 2, 4% bolnikov (n=15) je imelo dogodke sindroma sproščanja citokinov stopnje 3 ali stopnje 4 in <1% bolnikov (n=1) je imelo dogodek sindroma sproščanja citokinov stopnje 5. Osemindeset odstotkov bolnikov (n=323) je po sindromu sproščanja citokinov okrevalo. Sindrom sproščanja citokinov je trajal ≤18 dni pri vseh bolnikih razen enega; pri tem bolniku je sindrom sproščanja citokinov trajal 97 dni zaradi zapleta s sekundarno hemofagocitno limfohistiocitozo (HLH) in kasneje smrtnim izidom. Najpogostejši (≥10%) znaki ali simptomi sindroma sproščanja citokinov so vključevali zvišano telesno temperaturo (81%), hipotenzijo (28%), zvišanje koncentracije aspartat aminotransferaze (AST) (12%) in hipoksijo (10%). Za navodila glede spremljanja in zdravljenja glejte poglavje 4.4.

Nevrološke toksičnosti

Do nevrološke toksičnosti je prišlo pri 23% bolnikov (n=89); 5% bolnikov (n=21) je imelo nevrološko toksičnost stopnje 3 ali stopnje 4 in 1% bolnikov (n=3) je imelo nevrološko toksičnost stopnje 5 (eden zaradi sindroma ICANS, eden zaradi nevrološke toksičnosti z izraženim parkinsonizmom in eden zaradi encefalopatije). Poleg navedenega je pri enajstih bolnikih prišlo do smrtnega izida z izraženo nevrološko toksičnostjo v času smrti, pri osmih bolnikih je smrt nastopila zaradi okužbe (kar vključuje dve smrti pri bolnikih z izraženimi znaki in simptomi parkinsonizma, kot je navedeno spodaj), po en bolnik pa je umrl zaradi dihalne odpovedi, zastoja srca in dihanja oziroma intraparenhimske krvavitve. Za navodila glede spremljanja in zdravljenja glejte poglavje 4.4.

Sindrom nevrotoksičnosti povzročen z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS)

Po združenih podatkih več študij (N=396) je do sindroma ICANS prišlo pri 11% bolnikov (n=45), do sindroma ICANS stopnje 3 ali 4 pri 2% bolnikov (n=7), do sindroma ICANS stopnje 5 pa pri <1% bolnikov (n=1). Simptomi so vključevali afazijo, počasen govor, disgrafijo, encefalopatijo, zmanjšano stopnjo zavesti in stanje zmedenosti. Mediani čas od infuzije zdravila CARVYKTI do prvih znakov sindroma ICANS je bil 8 dni (v razponu od 2 do 15 dni, razen pri enem bolniku, pri katerem je sindrom ICANS nastopil po 26 dneh), mediano trajanje tega sindroma pa je bilo 3 dni (v razponu od 1 do 29 dni, razen pri enem bolniku, pri katerem je kasneje prišlo do smrtnega izida po 40 dneh od prejema infuzije).

Gibalna in nevrokognitivna toksičnost z znaki in simptomi parkinsonizma

Po združenih podatkih več študij (N=396) je od 89 bolnikov, pri katerih se je razvila nevrotoksičnost, pri devetih bolnikih moškega spola prišlo do klinične slike z več znaki in simptomi parkinsonizma v okviru nevrološke toksičnosti, ki se razlikuje od sindroma ICANS. Največje izražene stopnje toksičnosti parkinsonizma so bile: stopnja 1 (n=1), stopnja 2 (n=2) in stopnja 3 (n=6). Mediani čas od infuzije zdravila CARVYKTI do nastopa parkinsonizma je bil 38,0 dni (v razponu od 14 do 914 dni). En bolnik (stopnja 3) je umrl zaradi nevrološke toksičnosti z izraženim parkinsonizmom 247 dni po prejemu zdravila CARVYKTI, dva bolnika (stopnja 2 in stopnja 3) z izraženim parkinsonizmom pa sta umrla zaradi okužbe 162 oziroma 119 dni po prejemu zdravila CARVYKTI. En bolnik (stopnja 3) je okrevalo. Pri preostalih 5 bolnikih so bili simptomi parkinsonizma izraženi do 996 dni po prejemu zdravila CARVYKTI. Vseh 9 bolnikov je imelo v anamnezi sindrom sproščanja citokinov (n=1 stopnje 1; n=6 stopnje 2; n=1 stopnje 3; n=1 stopnje 4), pri tem pa je 6 od 9 bolnikov predhodno že prebolelo sindrom ICANS (n=5 stopnje 1, n=1 stopnje 3).

Guillain-Barréjev sindrom

Po združenih podatkih več študij (N=396) so pri enem bolniku poročali o pojavu Guillain-Barréjevega sindroma po zdravljenju z zdravilom CARVYKTI. Po zdravljenju s kortikosteroidi in intravenskimi imunoglobulini je sicer prišlo do izboljšanja simptomov Guillain-Barréjevega sindroma, vendar je bolnik umrl 139 dni po prejemu zdravila CARVYKTI zaradi encefalopatije po gastroenteritisu s sočasno izraženimi simptomi Guillain-Barréjevega sindroma.

Periferna nevropatija

Po združenih podatkih več študij (N=396) je pri 27 bolnikih prišlo do periferne nevropatije s klinično sliko senzorične, motorične ali senzomotorične nevropatije. Mediani čas do nastopa simptomov je bil 57 dni (v razponu od 1 do 914 dni), mediano trajanje perifernih nevropatij pa je bilo 140 dni (v razponu od 1 do 766 dni), kar vključuje bolnike z vztrajno prisotno nevropatijo. Izmed teh 27 bolnikov je pri 5 prišlo do periferne nevropatije stopnje 3 ali 4 (ki je pri 1 bolniku izzvenela brez prijavljenega zdravljenja, vztrajala pa je pri drugih 4 bolnikih, vključno z enim od teh bolnikov, pri katerem je prišlo do izboljšanja po zdravljenju z deksametazonom). Od preostalih 22 bolnikov s periferno nevropatijo stopnje ≤ 2 je pri 6 bolnikih ta izzvenela brez prijavljenega zdravljenja in pri 2 bolnikih po zdravljenju z duloksetinom, medtem ko je pri drugih 10 bolnikih vztrajala tudi v nadaljevanju.

Paralize možganskih živcev

Po združenih podatkih več študij (N=396) je pri 27 bolnikih prišlo do paraliz možganskih živcev. Mediani čas od infuzije zdravila CARVYKTI do nastopa je bil 22 dni (v razponu od 17 do 101 dni), mediani čas do umiritve po nastopu simptomov pa je bil 56 dni (v razponu od 1 do 209 dni).

Dolgotrajne in ponavljajoče se citopenije

Citopenije stopnje 3 ali stopnje 4 na 1. dan po odmerjanju, ki se niso izboljšale do stopnje 2 ali manj do 30. dne po prejemu infuzije zdravila CARVYKTI, so vključevale trombocitopenijo (33%), nevtropenijo (29%), limfopenijo (25%) in anemijo (3%). Po 60. dnevu od prejema zdravila CARVYKTI je pri 23%, 21%, 7% oziroma 4% bolnikov prišlo do limfopenije, nevtropenije, anemije ali trombocitopenije stopnje 3 ali stopnje 4 po izboljšanju začetne citopenije stopnje 3 ali stopnje 4.

V preglednici 5 so navedene incidence citopenij stopnje 3 ali stopnje 4, ki se razvijejo po odmerjanju in se ne umirijo do stopnje 2 ali manj do 30. dne oziroma do 60. dne.

Preglednica 5: Incidence dolgotrajnih in ponavljajočih se citopenij po zdravljenju z zdravilom CARVYKTI (N=396)

	Citopenija stopnje 3/4 (%) na 1. dan po odmerjanju	Začetna citopenija stopnje 3/4 (%), ki se ne izboljša ^a do stopnje ≤ 2 do 30. dne	Začetna citopenija stopnje 3/4 (%), ki se ne izboljša ^a do stopnje ≤ 2 do 60. dne	Pojav citopenije stopnje 3/4 (%) po > 60. dnevu (po izboljšanju ^a začetne citopenije stopnje 3/4)
trombocitopenija	191 (48%)	132 (33%)	76 (19%)	14 (4%)
nevtropenija	381 (96%)	114 (29%)	44 (11%)	81 (21%)
limfopenija	391 (99%)	98 (25%)	46 (12%)	90 (23%)
anemija	180 (46%)	11 (3%)	12 (3%)	26 (7%)

^a Za posamezen koledarski dan se upošteva laboratorijski izvid z največjo stopnjo toksičnosti. Definicija regeneracije oziroma izboljšanja: bolnik mora imeti 2 zaporedna izvida s stopnjo ≤ 2 , pri čemer izvida nista pridobljena na isti dan, če je obdobje regeneracije ≤ 10 dni.

Opomba: V analizo so vključeni laboratorijski izvidi, pridobljeni v obdobju po 1. dnevu do 100. dne za študiji MMY2001 in MMY2003 oziroma do 112. dne za študijo MMY3002 oziroma do začetka zdravljenja z naslednjim zdravilom, kar od obojega nastopi prej.

Trombocitopenija stopnje 3/4: število trombocitov $< 50\,000$ celic/ μ l

Nevtropenija stopnje 3/4: število nevtrofilcev < 1000 celic/ μ l

Limfopenija stopnje 3/4: število limfocitov $< 0,5 \times 10^9$ celic/l

Anemija stopnje 3 – hemoglobin < 8 g/dl. Stopnja 4 po NCI-CTCAE v5 ni opredeljena z laboratorijsko vrednostjo.

Odstotki se nanašajo na število zdravljenih bolnikov.

Resne okužbe

Do okužbe je prišlo pri 52% bolnikov (n=206); pri 17% bolnikov (n=66) do okužbe stopnje 3 ali stopnje 4, pri 4% (n=17) pa je bila okužba smrtna (šlo je za COVID-19 pljučnico, pljučnico, sepsa, kolitis z bakterijo *Clostridium difficile*, septični šok, bronhopulmonalno aspergilozo, psevdomonasno sepsa, nevtropenično sepsa in pljučni absces). Okužbi stopnje 3 ali več, o katerih so najpogosteje poročali ($\geq 2\%$), so bile pljučnica, COVID-19 pljučnica in sepsa. Febrilno nevtropenijo so opazili pri 6% bolnikov, pri 2% bolnikov pa je prišlo do resne febrilne nevtropenije.

Za navodila glede spremljanja in zdravljenja glejte poglavje 4.4.

Hipogamaglobulinemija

Po združenih podatkih več študij (N=396) je do hipogamaglobulinemije prišlo pri 30% bolnikov, pri 5% bolnikov do hipogamaglobulinemije stopnje 3. Po prejemu infuzije so se laboratorijske vrednosti IgG znižale pod 500 mg/dl pri 91% (359/396) bolnikov, ki so prejeli zdravilo CARVYKTI. Do hipogamaglobulinemije kot neželene reakcije ali laboratorijsko izmerjene vrednosti IgG pod 500 mg/dl po prejemu infuzije je prišlo pri 92% (363/396) bolnikov. Intravenske imunoglobuline (IVIg) je po infuziji zdravila CARVYKTI bodisi zaradi neželene reakcije ali profilaktično prejelo triinpetdeset odstotkov bolnikov. Za navodila glede spremljanja in zdravljenja glejte poglavje 4.4.

Imunogenost

Imunogenost zdravila CARVYKTI so ocenjevali z validirano testno metodo za določanje vezavnih protiteles proti zdravilu CARVYKTI s testiranjem pred odmerjanjem zdravila in večkrat po prejemu infuzije. Po združenih podatkih več študij (n=363) je bilo 23% (83/363) bolnikov s primernimi vzorci pozitivnih na prisotnost anti-CAR protiteles, ki se pojavijo po prejemu zdravila. Pri tem ni bilo jasnih dokazov, ki bi kazali, da protitelesa anti-CAR, ki so jih zaznali, vplivajo na kinetiko začetne ekspanzije in obstojnosti ali na učinkovitost in varnost zdravila CARVYKTI.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

O znakih ali posledicah prevelikega odmerjanja zdravila CARVYKTI ni na voljo nobenih podatkov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: L01XL05

Mehanizem delovanja

Zdravilo CARVYKTI je proti proteinu BCMA usmerjena imunoterapija z gensko spremenjenimi avtolognimi celicami T, ki nastanejo z reprogramiranjem bolnikovih lastnih celic T s transgenom. Ta kodira himerni antigenski receptor (CAR, *chimeric antigen receptor*), ki prepozna in uničuje celice, ki izražajo BCMA. Protein BCMA se izraža predvsem na površini malignih celic B diseminiranega plazmocitoma, kot tudi celic B poznih razvojnih stopenj in plazmatk. Protein CAR v zdravilu CARVYKTI predstavlja dve vrsti protiteles s posamično domeno, usmerjeno proti BCMA, oblikovano tako, da omogoča veliko jakost vezave na humani protein BCMA, s kostimulatorno domeno 4-1BB in s CD3-zeta (CD3ζ) signalno citoplazemsko domeno. Po vezavi na celice, ki izražajo BCMA, receptor CAR spodbuja aktivacijo in ekspanzijo celic T ter odstranjevanje tarčnih celic.

Farmakodinamični učinki

V poskusih s kulturami več vrst celic (s kokulturami) *in vitro* so dokazali, da sta citotoksično delovanje in sproščanje citokinov (interferona gama, [IFN-γ], tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa [TNF-α], interleukina-2 [IL-2]), ki ju povzroča ciltakabtagen avtolevcel, odvisna od prisotnosti proteina BCMA.

Klinična učinkovitost in varnost

CARTITUDE-1 (študija MMY2001)

Študija MMY2001 je bila odprta multicentrična študija faze 1b/2 z eno samo študijsko skupino, v okviru katere so ocenjevali učinkovitost in varnost zdravila CARVYKTI za zdravljenje odraslih

bolnikov s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno prejeli najmanj 3 vrste zdravljenja za diseminirani plazmocitom, vključno z zaviralcem proteasoma, imunomodulatornim zdravilom in protitelesi proti antigenu CD 38, in pri katerih je prišlo do napredovanja bolezni v času zdravljenja ali v obdobju 12 mesecev po prejemu zadnjega reda zdravljenja. Bolniki z znano aktivno pomembno boleznijo osrednjega živčevja ali s tako boleznijo v anamnezi, vključno s prizadetostjo osrednjega živčevja v sklopu diseminiranega plazmocitoma, bolniki, ki so bili predhodno izpostavljeni drugim proti BCMA usmerjenim zdravljenjem, bolniki po alogenski presaditvi krvotvornih matičnih celic v 6 mesecih pred aferezo ali v času zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili, z očistkom kreatinina < 40 ml/min, z absolutno koncentracijo limfocitov < 300/μl, z zvišano vrednostjo jetrnih aminotransferaz na > 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti, z iztisnim deležem srca < 45% ali z aktivno resno okužbo so bili izključeni iz kliničnih preizkušanj.

Levkaferozo so izvedli pri skupno 113 bolnikih in za vse so izdelali zdravilo CARVYKTI. Šestnajst bolnikov ni prejelo zdravila CARVYKTI (n=12 po levkaferezi in n=4 po limfodeplecijskem zdravljenju) zaradi odstopa na željo bolnika (n=5), napredovanja bolezni (n=2) ali smrti (n=9).

Pri 97 bolnikih, ki so prejeli zdravilo, je bil mediani čas od dneva po prejemu levkaferoznega produkta v enoti za izdelavo zdravila do predaje zdravila za infuzijo 29 dni (od 23 do 64 dni), mediani čas od začetne levkaferoze do infuzije zdravila CARVYKTI pa je bil 47 dni (od 41 do 167 dni).

V času po levkaferezi in pred odmerjanjem zdravila CARVYKTI je 73 od 97 bolnikov (75%) prejelo premostitveno zdravljenje. Med zdravili, ki so jih bolniki najpogosteje (≥20%bolnikov) prejeli za premostitveno zdravljenje, so bili deksametazon (62 bolnikov, 63,9%), bortezomib (26 bolnikov, 26,8%), ciklofosfamid (22 bolnikov, 22,7%) in pomalidomid (21 bolnikov, 21,6%).

Bolniki so zdravilo CARVYKTI prejeli kot enkratno intravensko infuzijo 5 do 7 dni po začetku limfodeplecijske kemoterapije (ciklofosfamid 300 mg/m² intravensko enkrat na dan in fludarabin 30 mg/m² intravensko enkrat na dan 3 dni). Sedemindeset bolnikov je prejelo zdravilo CARVYKTI v medianem odmerku 0,71 × 10⁶ CAR-pozitivnih viabilnih celic T/kg (od 0,51 do 0,95 × 10⁶ celic/kg). Vse bolnike so hospitalizirali za čas prejema infuzije zdravila CARVYKTI in še najmanj 10 nadaljnjih dni.

Preglednica 6: Povzetek demografskih in izhodiščnih karakteristik bolnikov

Skupina bolnikov za analizo	Vsi zdravljeni bolniki (N=97)	Vsi bolniki z levkaferozo (N=113)
Starost (leta) kategorija, n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65 – 75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
mediana (razpon)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)
Spol		
moški, n (%)	57 (59)	65 (57,5)
ženski, n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Rasna pripadnost		
ameriški Indijanci ali aljaški staroselci	1 (1)	1 (1)
azijska rasa	1 (1)	1 (1)
črna rasa ali Afroameričani	17 (17,5)	17 (15)
staroselci s Havajev ali drugih pacifiških otokov	1 (1)	1 (1)
bela rasa	69 (71)	83(73,5)
večrasne skupine	0	0
ni podatka	8 (8)	10 (9)
Ocena ECOG pred prejemom infuzije, n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)

2	4 (4)	-
Stadij ISS ob izhodišču študije, n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
Očistek kreatinina/eGFR (po MDRD) (ml/min/1,73 m²) mediana (razpon)	88,44 (41,8, 242,9)	73,61 (36,2, 177,8)
Čas od postavitve diagnoze diseminiranega plazmocitoma do vključitve v študijo (leta) mediana (razpon)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
Prisotnost ekstramedularnega plazmocitoma, n (%)		
da	13 (13)	NS ^a
ne	84 (87)	NS ^a
Citogenetsko tveganje ob izhodišču študije, n (%)		
standardno tveganje	68 (70)	70 (62)
visoko tveganje	23 (24)	28 (25)
del17p	19 (20)	22 (19,5)
t(4;14)	3 (3)	5 (4)
t(14;16)	2 (2)	3 (3)
neznano	6 (6)	15 (13)
Tumorska ekspresija BCMA (%) mediana (razpon)	80 (20; 98)	80 (20; 98)
Število predhodnih linij zdravljenja diseminiranega plazmocitoma mediana (razpon)	6 (3,18)	5 (3, 18)
Predhodno zdravljenje z zaviralcem proteasoma, imunomodulatornim zdravilom in protitelesi proti antigenu CD38, n (%)	97 (100)	113 (100)
Predhodna avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic, n (%)	87 (90)	99 (88)
Predhodna alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic, n (%)	8 (8)	8 (7)
Neodzivnost kadarkoli v poteku predhodnega zdravljenja, n (%)	97 (100)	113 (100)
Neodzivnost na zdravljenje z zaviralcem proteasoma, imunomodulatornim zdravilom in protitelesi proti antigenu CD38, n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Neodzivnost na zadnjo linijo predhodnega zdravljenja, n (%)	96 (99)	112 (99)

ECOG = ocena splošne zmogljivosti po lestvici ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*); ISS = mednarodni sistem opredelitve stadija (*International Staging System*); NS = navedba ni smiselna

^a razširjenost plazmocitoma so ocenili šele tik pred limfodeplecijo

Rezultati za oceno učinkovitosti temeljijo na celokupnem odgovoru (ORR, *overall response rate*), ki ga je ugotavljala neodvisna ocenjevalna komisija (IRC, *Independent Review Committee*) po kriterijih mednarodne delovne skupine za plazmocitom (IMWG, *International Myeloma Working Group*) (glejte preglednico 7).

Preglednica 7: Rezultati za oceno učinkovitosti v študiji MMY2001

Skupina bolnikov za analizo	Vsi zdravljeni bolniki (N=97)	Vsi bolniki z levkaferozo (N=113)
Celokupen odgovor (sCR^a + VGPR + PR), n (%)	95 (97,9)	95 (84,1)
95-odstotni IZ (%)	(92,7, 99,7)	(76,0, 90,3)

strog popolni odgovor (<i>stringent complete response, sCR</i>) ^a , n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
zelo dober delni odgovor (<i>very good partial response, VGPR</i>), n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
delni odgovor (<i>partial response, PR</i>), n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
Trajanje odgovora (DOR - <i>duration of response</i>) (meseči) ^b mediana (95-odstotni IZ)	NO (28,3, NO)	-
DOR, če je najboljši odgovor sCR ^a (meseči) mediana (95-odstotni IZ)	NO (28,3, NO)	-
Čas do odgovora (meseči) mediana (razpon)	0,95 (0,9; 10,7)	-
Stopnja MRD negativnosti, n (%)^c 95-odstotni IZ (%)	56 (57,7) (47,3, 67,7)	56 (49,6) (40,0, 59,1)
MRD negativni bolniki s sCR n (%) ^c 95-odstotni IZ (%)	42 (43,3) (33,3, 53,7)	42 (37,2) (28,3, 46,8)

IZ = interval zaupanja; MRD = merljiv preostanek bolezni (*minimal residual disease*); NO = ni mogoče oceniti

Opomba: na osnovi medianega trajanja spremljanja 28 mesecev

^a Vsi popolni odgovori so bili strogi popolni odgovori (sCR).

^b Ocenjena stopnja DOR je bila 60,3% (95% IZ: 49,6%, 69,5%) po 24 mesecih in 51,2% (95% IZ: 39,0%, 62,1%) po 30 mesecih.

^c Upoštevane so samo (izključno) meritve merljivega preostanka bolezni (s prazno vrednostjo testa 10^{-5}) v času 3 mesecev po doseženem popolnem odgovoru/strogem popolnem odgovoru (CR/sCR) do smrti, napredovanja bolezni ali nadaljnega zdravljenja. Vsi popolni odgovori so bili strogi popolni odgovori (sCR). Delež bolnikov z nemerljivim preostankom bolezni [(%) 95-odstotni IZ] med bolniki, ki so bili primerni za ocenjevanje, (n=61) je bil 91,8% (81,9%, 97,3%).

CARTITUDE-4 (študija MMY3002)

Študija MMY3002 je randomizirana odprta multicentrična študija faze 3, v kateri ocenjujejo učinkovitost zdravila CARVYKTI pri zdravljenju bolnikov s ponovljenim in na lenalidomid neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno prejeli najmanj 1 vrsto zdravljenja, vključno z zaviralcem proteasoma in imunomodulatornim zdravilom. Skupno 419 bolnikov so randomizirali tako, da so bodisi prejeli zaporedje afereze, premostitvenega zdravljenja, limfodeplecije in zdravila CARVYKTI (n=208) ali standardno oskrbo, ki je vključevala daratumumab, pomalidomid in deksametazon ali bortezomib, pomalidomid in deksametazon po zdravnikovi izbiri (n=211).

V študijo niso vključevali bolnikov z znano aktivno ali predhodno prizadetostjo osrednjega živčevja, s kliničnimi znaki prizadetosti možganskih ovojnic v sklopu diseminiranega plazmocitoma, bolnikov s Parkinsonovo ali drugo nevrodegenerativno boleznijo v anamnezi, bolnikov, ki so bili predhodno izpostavljeni drugim proti BCMA usmerjenim zdravljenjem ali zdravljenju s CAR-T celično terapijo za zdravljenje katere koli bolezni, bolnikov po alogenski presaditvi krvotvornih matičnih celic v 6 mesecih pred aferezo ali v času zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili in bolnikov po avtologni presaditvi krvotvornih matičnih celic v 12 tednih pred aferezo.

Od 419 bolnikov, ki so bili randomizirani (208 na prejem zdravila CARVYKTI in 211 na standardno oskrbo), je bilo 57% moških, 75% bele rase, 3% črne rase ali Afroameričanov in 7% hispanskega ali latinskoameriškega porekla. Mediana starost bolnikov je bila 61 let (v razponu od 28 do 80 let). Bolniki so prejeli mediano 2 (od 1 do 3) predhodni liniji zdravljenja in 85% bolnikov je imelo predhodno avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic (ASCT - autologous stem cell transplantation). Devetindevetdeset odstotkov bolnikov je bilo neodzivnih na zadnje zdravljenje. Osemindeset odstotkov jih je bilo neodzivnih na katerega od zaviralcev proteasoma, 100% pa jih je bilo neodzivnih na imunomodulatorno zdravilo.

Aferezo so izvedli pri vseh 208 bolnikih, ki so bili randomizirani v skupino z zdravilom CARVYKTI. V času po levkaferizi in pred odmerjanjem zdravila CARVYKTI je vseh 208 randomiziranih bolnikov prejelo po protokolu obvezno premostitveno zdravljenje (standardno oskrbo). Od teh 208 bolnikov jih 12 ni prejelo zdravila CARVYKTI zaradi napredovanja bolezni (n=10) ali smrti (n=2), pri

20 bolnikov pa je prišlo do napredovanja bolezni pred prejemom infuzije zdravila CARVYKTI, a so zdravilo CARVYKTI lahko prejeli v nadaljnjem poteku zdravljenja.

Pri 176 bolnikih, ki so prejeli zdravilo CARVYKTI kot študijsko zdravljenje, je bil mediani čas od dneva po prejemu levkaferznega produkta v enoti za izdelavo zdravila do predaje zdravila za infuzijo 44 dni (od 25 do 127 dni), mediani čas od začetne levkaferze do infuzije zdravila CARVYKTI pa je bil 79 dni (od 45 dni do 246 dni).

Bolniki so zdravilo CARVYKTI prejeli v enkratni intravenski infuziji 5 do 7 dni po začetku limfodeplecijske kemoterapije (ciklofosamid 300 mg/m² intravensko enkrat na dan in fludarabin 30 mg/m² intravensko enkrat na dan 3 dni) v medianem odmerku 0,71 × 10⁶ CAR-pozitivnih viabilnih celic T/kg (od 0,39 do 1,07×10⁶ celic/kg).

Primarno merilo učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) z analizo na osnovi podatkov populacije bolnikov z namenom zdravljenja (Intent-To-Treat Analysis Set) (preglednica 8 in slika 1). Po medianem trajanju spremljanja 15,9 meseca je bilo mediano preživetje brez napredovanja bolezni 11,8 meseca (95-odstotni IZ: 9,7, 13,8) pri bolnikih s standardno oskrbo, medtem ko ga pri bolnikih z zdravilom CARVYKTI ni bilo mogoče oceniti (NO; 95-odstotni IZ: 22,8, NO); razmerje ogroženosti (HR - hazard ratio) pa je bilo 0,26 (95-odstotni IZ: 0,18, 0,38). Po 12 mesecih je bila ocenjena stopnja preživetja brez napredovanja bolezni v skupini z zdravilom CARVYKTI 75,9% (95-odstotni IZ: 69,4%, 81,1%), v skupini s standardno oskrbo pa 48,6% (95-odstotni IZ: 41,5%, 55,3%). V skupini z zdravilom CARVYKTI ni bila dosežena ocena mediane trajanja odgovora (DOR). V skupini s standardno oskrbo je znašala ocenjena mediana trajanja odgovora 16,6 meseca (95-odstotni IZ: 12,9, NO). Po medianem spremljanju 15,9 meseca je bila mediana celokupnega preživetja (OS) 26,7 meseca (95% IZ: 22,5; NO) v skupini s standardno oskrbo (razmerje ogroženosti 0,78 [95% IZ: 0,50, 1,20]; vrednost P = 0,2551), ni pa je bilo mogoče oceniti v skupini z zdravilom CARVYKTI (95% IZ: NO, NO). Posodobljeni rezultati celokupnega preživetja z mediano spremljanja 28,7 meseca so predstavljeni v preglednici 8 in sliki 2.

Preglednica 8: Rezultati za oceno učinkovitosti v študiji MMY3002 (populacije bolnikov z namenom zdravljenja, Intent-To-Treat Analysis Set)

	CARVYKTI (N=208)	Standardna oskrba (N=211)
Preživetje brez napredovanja bolezni^a		
število dogodkov, n (%)	65 (31,3)	122 (57,8)
mediana, meseci [95-odstotni IZ] ^b	NO [22,8, NO]	11,8 [9,7, 13,8]
razmerje ogroženosti [95-odstotni IZ] ^c	0,26 [0,18, 0,38]	
vrednost P ^d	<0,0001	
Stopnja popolnega ali še boljšega odgovora^a, % [95-odstotni IZ]	73,1 [66,5, 79,0]	21,8 [16,4, 28,0]
vrednost P ^e	<0,0001	
Celokupna stopnja odgovora (ORR, overall response rate)^a, % [95-odstotni IZ]	84,6 [79,0, 89,2]	67,3 [60,5, 73,6]
vrednost P ^e	<0,0001	
Celokupna stopnja MRD negativnosti, % [95-odstotni IZ]	60,6 [53,6, 67,3]	15,6 [11,0, 21,3]
vrednost P ^f	<0,0001	
Celokupno preživetje (OS, overall survival)		
število dogodkov, n (%)	48 (23,1)	77 (36,5)
mediana, meseci [95-odstotni IZ] ^b	NO [NO, NO]	NO [34,0; NO=]
razmerje ogroženosti [95-odstotni IZ] ^g	0,57 [0,40, 0,83]	

NO = ni mogoče oceniti; IZ = interval zaupanja; MRD = merljiv preostanek bolezni (minimal residual disease)

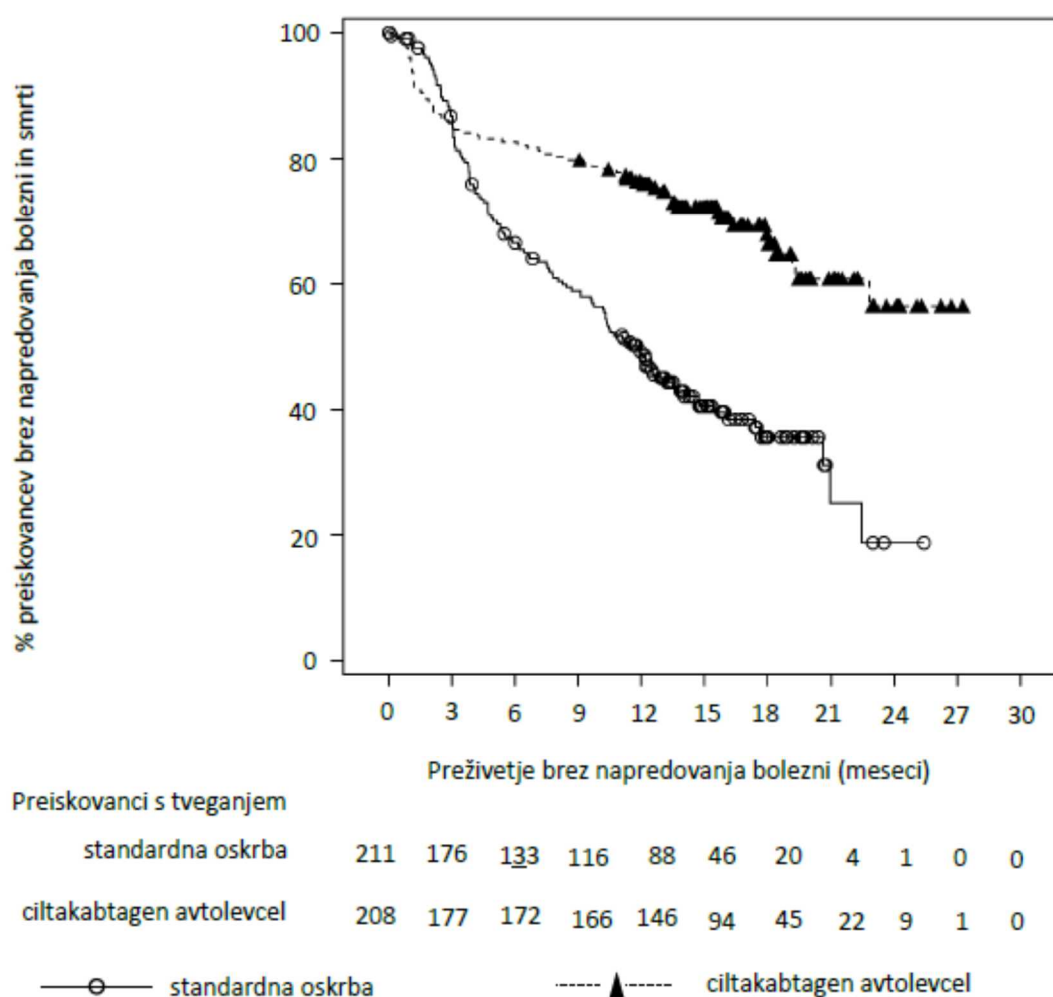
Opomba: Preživetje brez napredovanja bolezni, stopnja odziva in stopnja negativnosti MRD na podlagi medianega trajanja spremljanja 15,9 meseca. Celokupno preživetje na podlagi medianega trajanja spremljanja 28,7 meseca.

^a po dogovoru mednarodne delovne skupine za plazmocitom (IMWG, International Myeloma Working Group) glede na oceno pridobljeno z računalniškim algoritmom

^b Kaplan-Meierjeva ocena

- ^c Na osnovi stratificiranega Coxovega proporcionalnega modela ogroženosti, ki vključuje samo tiste dogodke PFS, do katerih je prišlo več kot 8 tednov po randomizaciji. Razmerje ogroženosti (*hazard ratio*) <1 pomeni prednost za skupino z zdravilom CARVYKTI. Pri vseh stratificiranih analizah je stratifikacija temeljila na izbiri raziskovalca (PVd: pomalidomid-bortezomib-deksametazon ali DPd: daratumumab-pomalidomid-deksametazon), stadiju ISS (I, II oziroma III) in številu predhodnih linij zdravljenja (1 oziroma 2 ali 3) ob randomizaciji.
- ^d tehtana vrednost na osnovi stratificiranega log-rank testa (utežna vrednost 0 za log-rank statistike v prvih 8 tednih po randomizaciji in utežna vrednost 1 za čas po tem)
- ^e stratificiran Cochran-Mantel-Haenszelov test hi-kvadrat
- ^f Fisherjev eksaktni test
- ^g Na osnovi stratificiranega Coxovega proporcionalnega modela ogroženosti. Razmerje ogroženosti (*hazard ratio*) <1 pomeni prednost za skupino z zdravilom CARVYKTI.
- ^h stratificiran log-rank test

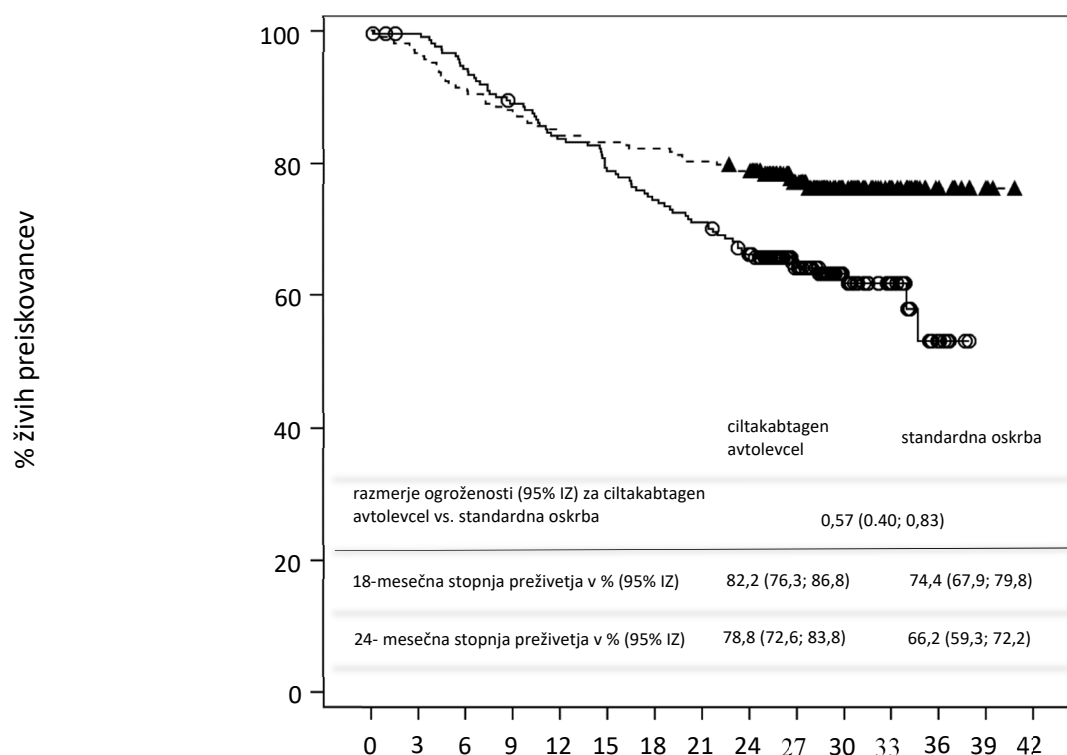
Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji PFS v študiji MMY3002 (populacije bolnikov z namenom zdravljenja, Intent-To-Treat Analysis Set)



Opomba: Populacija bolnikov z namenom zdravljenja (Intent-to-treat analysis set) zajema preiskovance, ki so bili randomizirani v študiji.

Pri 176 bolnikih, ki so prejeli zdravilo CARVYKTI kot študijsko zdravljenje, mediane preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) ni bilo mogoče oceniti (95-odstotni IZ: ni bilo mogoče oceniti, ni bilo mogoče oceniti), po 12 mesecih je bila ocenjena stopnja preživetja brez napredovanja bolezni 89,7%. Celokupna stopnja odgovora (ORR) je bila pri teh bolnikih 99,4% (95-odstotni IZ: 96,9%, 100,0%). Razmerje med stopnjama popolnega odgovora in strogega popolnega odgovora (CR/sCR) je bilo 86,4% (95-odstotni IZ: 80,4%, 91,1%).

Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja v študiji MMY3002 (populacije bolnikov z namenom zdravljenja, Intent-To-Treat Analysis Set)



Preiskovanci s tveganjem	Celokupno preživetje (meseči)															
standardna oskrba	211	207	196	184	173	163	154	147	134	85	44	23	7	0	0	
ciltakabtagen avtolevcel	208	201	190	183	175	173	171	167	163	109	58	31	12	3	0	

—●— standardna oskrba ---▲--- ciltakabtagen avtolevcel

Opomba: Populacija bolnikov z namenom zdravljenja zajema preiskovance, ki so bili randomizirani v študiji. Celokupno preživetje na podlagi medianega trajanja spremljanja 28,7 meseca.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom CARVYKTI za vse podskupine pediatrične populacije z diseminiranim plazmocitomom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko zdravila CARVYKTI so ocenjevali v študiji MMY2001 pri 97 odraslih bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli enkratno infuzijo zdravila CARVYKTI v medianem odmerku $0,71 \times 10^6$ CAR-pozitivnih viabilnih celic T/kg (od $0,51 \times 10^6$ do $0,95 \times 10^6$ celic/kg).

Po enkratni infuziji je bilo zdravilo CARVYKTI v začetni fazi ekspanzije, ki ji je sledil najprej hiter in nato počasen upad števila celic, vendar so pri tem opažali veliko interindividualno variabilnost.

Preglednica 9: Farmakokinetični parametri zdravila CARVYKTI pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom

Parameter	Povzetek statistike	N=97
C_{max} (število kopij genomske DNA/ μ g)	povprečje (standardna deviacija, SD), n	48 692 (27 174), 97
t_{max} (število dni)	mediana (razpon), n	12,71 (8,73 – 329,77), 97

AUC _{0-28d} (št. kopij genomske DNA*št. dni/μg)	povprečje (SD), n	504 496 (385 380), 97
AUC _{0-last} (št. kopij genomske DNA*št. dni/μg)	povprečje (SD), n	1 098 030 (1 387 010), 97
AUC _{0-6m} (št. kopij genomske DNA*št. dni/μg)	povprečje (SD), n	1 033 373 (1 355 394), 96
t _{1/2} (število dni)	povprečje (SD), n	23,5 (24,2), 42
t _{last} (število dni)	mediana (razpon), n	125,90 (20,04 – 702,12), 97

Po ekspanziji celic so pri vseh bolnikih opazovali trajanje faze obstojnosti števila celic zdravila CARVYKTI. Pri opazovanju v času analize (n=65) je bil mediani čas, ki je bil potreben, da se je raven transgenskih CAR-pozitivnih celic v periferni krvi vrnila na izhodiščno vrednost pred odmerjanjem, približno 100 dni (od 28 do 365 dni) po prejemu infuzije. Farmakokinetični parametri zdravila CARVYKTI, ki so jih v študiji MMY3002 ocenjevali pri 176 odraslih bolnikih z na lenalidomid neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, so se večinoma ujemale s tistimi v študiji MMY2001.

Zaznavna izpostavljenost zdravilu CARVYKTI v kostnem mozgu pomeni, da se zdravilo iz systemskega krvnega obtoka porazdeli v kostni mozeg. Tako kot raven transgenskih celic v krvi se je tudi raven transgenskih celic v kostnem mozgu sčasoma znižala in pri tem izkazovala veliko interindividualno variabilnost.

Posebne skupine bolnikov

Starost (od 27 do 78 let, kar vključuje bolnike, stare < 65 let (n=215; 64,8%), 65-75 let (n=105; 31,6%) oziroma > 75 let (n=12; 3,6%), ni vplivala na farmakokinetiko (C_{max} in AUC_{0-28d}) zdravila CARVYKTI.

Podobno tudi spol, telesna masa in rasa niso vplivali na farmakokinetiko (C_{max} in AUC_{0-28d}) zdravila CARVYKTI.

Okvara ledvic

Z zdravilom CARVYKTI niso izvajali študij pri bolnikih z okvaro ledvic. C_{max} in AUC_{0-28d} zdravila CARVYKTI sta bili pri bolnikih z blago ledvično disfunkcijo (z očistkom kreatinina najmanj 60 ml/min in manj kot < 90 ml/min) oziroma z zmerno ledvično disfunkcijo (z očistkom kreatinina najmanj 30 ml/min in manj kot 60 ml/min) podobni kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo (z očistkom kreatinina najmanj 90 ml/min).

Okvara jeter

Z zdravilom CARVYKTI niso izvajali študij pri bolnikih z okvaro jeter. C_{max} in AUC_{0-28d} zdravila CARVYKTI sta bili približno enaki pri bolnikih z blago jetrno disfunkcijo [(z vrednostjo celokupnega bilirubina, ki ne presega zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) in vrednostjo aspartat aminotransferaze nad ZMN) ali (z vrednostjo celokupnega bilirubina, ki je nad ZMN, a ne presega 1,5-kratnika ZMN)] in pri bolnikih z normalno jetrno funkcijo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo CARVYKTI vsebuje pridobljene preoblikovane humane celice T, zato ne obstajajo niti reprezentativne *in vitro* metode testiranja niti *ex vivo* ali *in vivo* modeli, s pomočjo katerih bi lahko točno opredelili toksikološke karakteristike zdravila iz humanih celic. Iz tega razloga niso izvajali tradicionalnih študij toksičnosti, ki jih sicer opravijo pri razvijanju novih zdravil.

Kancerogenost in mutagenost

Študij genotoksičnosti oziroma kancerogenosti niso izvajali.

Tveganje za insercijsko mutagenozo, do katere pride pri izdelovanju zdravila CARVYKTI po transdukciji avtolognih humanih celic T z integracijskim lentivirusnim vektorjem (LV), so ocenjevali z vrednotenjem vzorca integracije vektorja v predinfuzijskem zdravilu CARVYKTI. Genomsko analizo insercijskega mesta so izvedli na zdravilu CARVYKTI iz 7 vzorcev, odvzetih 6 bolnikom z

diseminiranim plazmocitomom in iz 3 vzorcev, odvzetih 3 zdravim darovalcem. Pri tem niso opazili znakov za preferenčno integracijo blizu pomembnih genov.

Reproduktivna toksičnost

Z zdravilom CARVYKTI niso opravili študij reproduktivne ali razvojne toksičnosti na živalih. Študij za oceno vpliva zdravila CARVYKTI na plodnost niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Cryostor CS5 (vsebuje dimetilsulfoksid)

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

9 mesecev

Po odtalitvi sme zdravilo stati na sobni temperaturi (20 °C do 25 °C) največ 2,5 ure. Infuzijo zdravila CARVYKTI je treba aplicirati takoj po odtalitvi in jo v 2,5 ure tudi zaključiti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo CARVYKTI je treba shranjevati in transportirati v parni fazi tekočega dušika (≤ -120 °C) in mora ostati zamrznjeno, dokler bolnik ni pripravljen na zdravljenje, da se zagotovi razpoložljivost viabilnih celic za dajanje bolniku.

Odtaljenega zdravila se ne sme stresati, ponovno zamrzniti ali shraniti v hladilnik.

Infuzijsko vrečo hranite v aluminijastem vsebniku za kriogeno shranjevanje.

Za pogoje shranjevanja po odtalitvi zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

Etilen vinil acetatna infuzijska vreča (EVA) z zatesnjeno cevko za dodajanje in dvema prostima vbodnima priključkoma; vreča vsebuje bodisi 30 ml celične disperzije (50-mililitrska vreča) ali 70 ml celične disperzije (250-mililitrska vreča).

Vsaka infuzijska vreča je pakirana v aluminijastem vsebniku za kriogeno shranjevanje.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravila CARVYKTI se ne sme obsevati, ker obsevanje lahko povzroči inaktivacijo zdravila.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokovanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo CARVYKTI je treba v prostorih ustanove prenašati v zaprtih neprepustnih vsebnikih, odpornih na udarce.

To zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Za preprečitev morebitnega prenosa infekcijskih bolezni morajo zdravstveni delavci, ki ravnaajo z zdravilom CARVYKTI, upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe (nositi rokavice, zaščitna oblačila in zaščito za oči).

Zdravilo CARVYKTI mora biti ves čas na temperaturi ≤ -120 °C, dokler se vsebine vreče ne odtali za infundiranje.

Priprava pred uporabo

Odtaljevanje zdravila CARVYKTI je treba časovno uskladiti z infundiranjem. Čas infundiranja je treba določiti vnaprej in začetek odtaljevanja prilagoditi tako, da je zdravilo CARVYKTI pripravljeno za infundiranje istočasno kot bolnik. Po odtalitvi je treba zdravilo takoj aplicirati in infuzijo v 2,5 ure tudi zaključiti.

- Pred pripravo zdravila CARVYKTI je treba potrditi identiteto bolnika in preveriti ujemanje identitete bolnika s podatki o bolniku na vsebniku za kriogeno shranjevanje zdravila CARVYKTI in v dokumentu z informacijami o seriji (LIS – Lot information sheet). Če se podatki na nalepki, specifični za bolnika, ne ujemajo s podatki bolnika, ki mu je zdravilo namenjeno, se infuzijske vreče z zdravilom CARVYKTI ne sme vzeti iz vsebnika za kriogeno shranjevanje.
- Infuzijsko vrečo z zdravilom CARVYKTI je treba vzeti iz vsebnika za kriogeno shranjevanje šele po tem, ko je identiteta bolnika potrjena.
- Pred in po odtaljevanju je treba pregledati infuzijsko vrečo in preveriti, da ni poškodovana, torej da ni na primer raztrgana ali počena. Če je vreča poškodovana, se je ne sme uporabiti, pač pa o tem obvestite družbo **Janssen-Cilag International NV**.

Odtaljevanje

- Infuzijsko vrečo je treba pred odtaljevanjem položiti v neprodušno zaprto plastično vrečo.
- Zdravilo CARVYKTI je treba odtaljevati pri $37\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ bodisi v vodni kopeli ali napravi za suho odtaljevanje tako dolgo, da v infuzijski vreči ni več vidnih delcev ledu. Od začetka do zaključka odtaljevanja ne sme preteči več kot 15 minut.
- Infuzijsko vrečo je treba vzeti iz neprodušno zaprte plastične vreče in jo obrisati do suhega. Vsebino infuzijske vreče je treba nežno mešati, da se razpustijo skupki celičnega materiala. Če so v vreči še vidni skupki, je treba vsebino še naprej nežno mešati. Majhni skupki celičnega materiala bi se morali z nežnim ročnim mešanjem razpustiti. Zdravila CARVYKTI se pred infundiranjem ne sme predfiltrirati v drug vsebnik, izpirati, centrifugirati in/ali resuspendirati v novem mediju.
- Po odtalitvi se zdravila ne sme ponovno zamrzniti ali shraniti v hladilnik.

Uporaba

- Zdravilo CARVYKTI je samo za enkratno avtologno uporabo.
- Pred začetkom infundiranja in v času okrevanja po infuziji je treba zagotoviti, da sta za uporabo na razpolago tocilizumab in oprema za ukrepanje v nujnih primerih.
- Treba je potrditi, da se bolnikova identiteta ujema s podatki o bolniku na infuzijski vreči zdravila CARVYKTI in v dokumentu z informacijami o seriji (LIS – Lot information sheet). Če se podatki na nalepki, specifični za bolnika, ne ujemajo s podatki bolnika, ki mu je zdravilo namenjeno, zdravila CARVYKTI ne infundirajte.
- Ko je zdravilo odtaljeno, je treba celotno vsebino vreče z zdravilom CARVYKTI aplicirati v obliki intravenske infuzije v roku 2,5 ure pri sobni temperaturi (20 °C do 25 °C) z uporabo infuzijskega kompleta z nameščenim linijskim filtrom. Infundiranje običajno traja manj kot 60 minut.
- NE uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.
- Med infundiranjem zdravila CARVYKTI nežno mešajte vsebino infuzijske vreče, da se razpustijo skupki celičnega materiala.
- Ko bolniku steče celotna količina zdravila iz infuzijske vreče, je treba infuzijsko linijo vključno z linijskim filtrom izprati z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, kar bolniku zagotavlja, da prejme celotno količino zdravila.

Previdnostni ukrepi pri odstranjevanju zdravila

Neuporabljeno zdravilo in vse snovi, ki so bile v stiku z zdravilom CARVYKTI, (trdni in tekoči odpadki), je treba obravnavati in odstranjevati kot potencialno infektivne odpadke skladno z lokalnimi smernicami o ravnanju z materialom humanega izvora.

Ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti

V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalne smernice za ravnanje z materialom humanega izvora. Delovne površine in materiale, ki so morda prišli v stik z zdravilom CARVYKTI, je treba razkužiti z ustreznim razkužilom.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1648/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. maj 2022
Datum zadnjega podaljšanja: 11. marec 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Program nadzorovanega dostopa in razpoložljivost tocilizumaba

Za zmanjšanje tveganj sindroma sproščanja citokinov (vključno s hemofagocitno limfocitocitozo) in nevrotoksičnosti (vključno s sindromom ICANS in drugimi oblikami nevrotoksičnosti), ki so povezana z zdravljenjem z zdravilom CARVYKTI, bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotovil, da so zdravstvene ustanove, v katerih dajejo zdravilo CARVYKTI, ustrezno kvalificirane v skladu s sprejetim programom nadzorovanega dostopa z:

- zagotavljanjem takojšnjega dostopa do enega odmerka tocilizumaba na bolnika pred začetkom infundiranja zdravila CARVYKTI v zdravstveni ustanovi. V zdravstveni ustanovi mora biti zagotovljen dostop do dodatnega odmerka tocilizumaba v 8 urah od vsakega predhodnega odmerka. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na razpolago zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu Evropske agencije za zdravila, bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotovil, da so v zdravstveni ustanovi na voljo ustrezni drugi ukrepi za zdravljenje sindroma sproščanja citokinov namesto tocilizumaba.

Zdravilo CARVYKTI bo dobavljeno samo tistim zdravstvenim ustanovam, ki so ustrezno kvalificirane, in samo v primeru, da so zdravstveni delavci, ki sodelujejo pri zdravljenju bolnikov, opravili izobraževalni program za zdravstvene delavce.

Izobraževalni program: Pred prihodom zdravila CARVYKTI na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva.

Izobraževalni program za zdravstvene delavce

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da v vsaki državi članici, kjer je zdravilo CARVYKTI na trgu, vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali, razdeljevali in aplicirali zdravilo CARVYKTI, prejmejo navodila:

- za povečanje ozaveščenosti glede sindroma sproščanja citokinov (vključno s hemofagocitno limfocitocitozo) in nevrotoksičnosti (vključno s sindromom ICANS in drugimi oblikami nevrotoksičnosti), za ustrezno spremljanje, preprečevanje in zdravljenje, kar vključuje pomembnost razpoložljivosti tocilizumaba v zdravstveni ustanovi pred zdravljenjem bolnika,
- v pomoč pri posredovanju vseh pomembnih informacij bolnikom,
- za poročanje o navedenih resnih neželenih učinkih, povezanih z zdravilom CARVYKTI,
- za zagotavljanje, da je pred zdravljenjem posameznega bolnika v zdravstveni ustanovi na razpolago tocilizumab za vsakega bolnika in se v izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na razpolago zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu Evropske agencije za zdravila, zagotovi, da so v zdravstveni ustanovi na voljo ustrezni drugi ukrepi za zdravljenje sindroma sproščanja citokinov.

Usposabljanje za rokovanje z zdravilom

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti usposabljanje za vse zdravstvene delavce in drugo osebje, ki sodeluje pri transportu, shranjevanju, odtaljevanju in pripravi zdravila CARVYKTI oziroma rokuje z njim:

- za povečanje ozaveščenosti glede pomembnega možnega tveganja za zmanjšanje viabilnosti celic zaradi neprimerne rokovanja z zdravilom ali neustrezne priprave zdravila,
- za zagotovitev navodil glede previdnostnih ukrepov, ki jih je treba upoštevati pred rokovanjem z zdravilom CARVYKTI in apliciranjem tega zdravila (kako preveriti ustreznost zdravila pred apliciranjem, kako zdravilo odtaliti in kako ga aplicirati).

Izobraževalni program za bolnike

Bolnike je treba obvestiti o naslednjem in jim pojasniti:

- tveganje za razvoj sindroma sproščanja citokinov (vključno s hemofagocitno limfohistiocitozo) in nevrotoksičnosti (vključno s sindromom ICANS in drugimi oblikami nevrotoksičnosti), ki so povezana z zdravljenjem z zdravilom CARVYKTI, ter jih opozoriti, naj bodo pozorni na simptome, pri katerih morajo takoj poiskati zdravniško pomoč,
- da morajo imeti opozorilno kartico za bolnika vedno pri sebi in jo pokazati vsakemu zdravstvenemu delavcu, ki jih obravnava (kar vključuje urgentno obravnavo), da lahko zdravstveni delavec kontaktira zdravnika, ki je odgovoren za CAR-T zdravljenje.
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za nadaljno opredelitev dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila CARVYKTI v indicirani populaciji bolnikov s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate študije dolgoročnega spremljanja preiskovancev, ki so prej prejeli ciltakabtagen avtolevcel.	junij 2043
Za nadaljno opredelitev dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila CARVYKTI v indicirani populaciji bolnikov s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti observacijsko študijo varnosti uporabe po odobritvi zdravila na osnovi registra in predložiti rezultate te študije.	december 2042
Za nadaljno opredelitev dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila CARVYKTI v indicirani populaciji bolnikov s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti observacijsko študijo varnosti uporabe po odobritvi zdravila na osnovi podatkov bolnikov predvsem iz območja EU in predložiti rezultate te študije.	december 2042

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJI VSEBNIK (VSEBNIK ZA KRIOGENO SHRANJEVANJE)

1. IME ZDRAVILA

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ celic disperzija za infundiranje
ciltakabtagen avtolevcel (CAR-pozitivne viabilne celice T)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

To zdravilo vsebuje celice humanega izvora.

Avtologne humane celice T, ki so *ex vivo* gensko spremenjene s pomočjo lentivirusnega vektorja tako, da kodirajo himerni antigenski receptor (CAR), ki deluje proti antigenu BCMA.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Cryostor CS5 (vsebuje dimetilsulfoksid)

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje
30 ml ali 70 ml celične disperzije na infuzijsko vrečo
Glejte dokument z informacijami o seriji (LIS).

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne obsevajte.
NE uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.
Ne stresajte.
Ne shranjujte v hladilniku.
Ustrezno preverite ujemanje identitete prejelnika in zdravila.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za avtologno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte in transportirajte zamrznjeno v parah tekočega dušika pri temperaturi ≤ -120 °C.
Zdravila ne odtaljujte, dokler ni predvideno za uporabo.
Zdravila ne smete ponovno zamrzniti.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z odpadnim materialom humanega izvora.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1648/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot
Ime in priimek bolnika:
Datum rojstva bolnika:
SEC:
ID infuzijske vreče:
ID naročila:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

INFUZIJSKA VREČA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ celic disperzija za infundiranje
ciltakabtagen avtolevcel (CAR-pozitivne viabilne celice T)
Samo za intravensko uporabo.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot
Ime in priimek bolnika:
Datum rojstva bolnika:
SEC:
ID infuzijske vreče:
ID naročila:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

30 ml ali 70 ml celične disperzije na infuzijsko vrečo
Glejte dokument z informacijami o seriji (LIS).

6. DRUGI PODATKI

Samo za avtologno uporabo.
Preverite identifikacijsko številko bolnika.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI V DOKUMENTU Z INFORMACIJAMI O SERIJI (LIS), KI JE PRILOŽEN VSAKI POŠILJKI ZA ENEGA BOLNIKA

1. IME ZDRAVILA

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ celic disperzija za infundiranje ciltakabtagen avtolevcel (CAR-pozitivne viabilne celice T)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Avtologne humane celice T, ki so *ex vivo* gensko spremenjene s pomočjo lentivirusnega vektorja tako, da kodirajo himerni antigenski receptor (CAR), ki deluje proti antigenu BCMA. Zdravilo vsebuje celice humanega izvora.

3. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT, IN ODMEREK ZDRAVILA

Lot	ID infuzijske vreče	Telesna masa bolnika (kg)	Celotni volumen (ml)	Odmerek zdravila na vrečo

En aluminijasti vsebnik za kriogeno shranjevanje vsebuje eno posamično pakirano sterilno infuzijsko vrečo.

Ciljni odmerek je $0,75 \times 10^6$ CAR-pozitivnih viabilnih celic T/kg telesne mase (odmerek ne sme presegati 1×10^8 CAR-pozitivnih viabilnih celic T).

Bolniki s telesno maso 100 kg ali manj: $0,5 - 1 \times 10^6$ CAR-pozitivnih viabilnih celic T/kg telesne mase. Bolniki s telesno maso več kot 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^8$ CAR-pozitivnih viabilnih celic T (ne glede na telesno maso).

4. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

5. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

TA DOKUMENT SHRANITE IN GA IMEJTE PRI ROKI MED PRIPRAVO ZDRAVILA
CARVYKTI ZA DAJANJE

Samo za avtologno uporabo.

Ne obsevajte.

NE uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.

Ne stresajte.

Ne shranjujte v hladilniku.

Ustrezno preverite ujemanje identitete prejelnika in zdravila.

6. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte in transportirajte zamrznjeno (≤ -120 °C). Infuzijsko vrečo pustite v aluminijastem vsebniku za kriogeno shranjevanje, dokler ni pripravljena za odtaljevanje in apliciranje. Infuzijsko vrečo pred odtaljevanjem položite v neprodušno zaprto plastično vrečo. Vrečo odprite šele po zaključenem odtaljevanju. Odtaljenega zdravila ne smete ponovno zamrzniti.

7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA IN DRUGE INFORMACIJE, SPECIFIČNE ZA SERIJO

Proizvajalec:	
Datum izdelave:	
Datum izteka roka uporabnosti zdravila:	DD/MMM/YYYY

8. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z odpadnim materialom humanega izvora.

9. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

PODATKI O BOLNIKU

Lot:

Ime in priimek:

Datum rojstva bolnika:

SEC:

ID naročila:

10. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

11. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1648/001

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ celic disperzija za infundiranje ciltakabtagen avtolevcel (CAR-pozitivne viabilne celice T)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden boste prejeli to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta izročila Opozorilno kartico za bolnika, na kateri so pomembne varnostne informacije o zdravljenju z zdravilom CARVYKTI. Natančno preberite in upoštevajte navodila na kartici.
- Opozorilno kartico za bolnika vedno nosite s seboj in jo vedno pokažite vsakemu zdravniku ali medicinski sestri, ki vas obravnava ali če greste v bolnišnico.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo CARVYKTI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo CARVYKTI
3. Kako uporabljati zdravilo CARVYKTI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CARVYKTI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo CARVYKTI in za kaj ga uporabljamo

- Zdravilo CARVYKTI je vrsta zdravila, ki se imenuje “terapija z gensko spremenjenimi celicami” in je izdelano posebej za vas iz vaših lastnih levkocitov, ki se imenujejo celice T.
- Zdravilo CARVYKTI uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov z rakom kostnega mozga, ki ga imenujemo diseminirani plazmocitom. Zdravilo prejme bolnik, če vsaj eno drugo zdravilo pri njem ni delovalo.

Kako deluje zdravilo CARVYKTI

- Levkocite, ki jih vzamejo iz vaše krvi, v laboratoriju spremenijo tako, da jim vstavijo gen, ki tem levkocitom omogoča, da izdelujejo protein z imenom himerni antigenski receptor (*chimeric antigen receptor*, CAR).
- Protein CAR se lahko veže na specifičen protein na površini celic diseminiranega plazmocitoma, kar levkocitom v vaši krvi omogoča, da prepoznajo in napadejo celice diseminiranega plazmocitoma.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo CARVYKTI

Zdravila CARVYKTI ne smete prejeti

- če ste alergični na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na katero koli sestavino zdravil, ki jih boste prejeli za zmanjševanje števila levkocitov v krvi (limfodeplecijsko zdravljenje) pred zdravljenjem z zdravilom CARVYKTI (glejte tudi poglavje 3 Kako dajemo zdravilo CARVYKTI).

Če domnevate, da ste alergični, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo CARVYKTI, se posvetujte z zdravnikom:

- če imate trenutno ali ste imeli kdaj prej težave z živčevjem, kot so epileptični napadi, možganska kap, pojav novih ali poslabšanje starih spominskih motenj,
- če imate težave s pljuči, srcem ali krvnim tlakom (nizkim ali visokim),
- če imate težave z ledvicami ali jetri,
- če imate znake ali simptome reakcije presadka proti gostitelju. Do tega pride, če presajene celice napadejo vaše telo in povzročijo simptome, kot so izpuščaji, občutek slabosti, bruhanje, driska in krvavo blato.

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas (ali če o tem niste povsem prepričani), se pogovorite z zdravnikom, preden vam bodo dali zdravilo CARVYKTI.

Preiskave in pregledi

Preden boste dobili zdravilo CARVYKTI, bo zdravnik:

- pregledal število krvnih celic v vaši krvi,
- pregledal vaša pljuča in srce ter vam izmeril krvni tlak,
- pregledal, ali imate znake okužbe, in v primeru okužbe poskrbel za zdravljenje, preden vam bo dal zdravilo CARVYKTI,
- preveril, ali se vaša rakava bolezen poslabšuje,
- pregledal, ali ste okuženi z virusom hepatitisa B, virusom hepatitisa C ali virusom HIV,
- preveril, ali ste bili morda cepljeni v zadnjih 6 mesecih oziroma se nameravate cepiti v naslednjih nekaj mesecih.

Po prejemu zdravila CARVYKTI vam bo zdravnik:

- redno pregledoval kri, saj lahko pride do zmanjšanja števila krvnih celic in drugih parametrov krvi.

Če opazite zvišano telesno temperaturo, mrazenje ali kakršne koli znake ali simptome okužbe, utrujenost, podplutbe ali krvavitve, takoj obvestite svojega zdravnika.

Pozorni bodite na resne neželene učinke

Obstajajo resni neželeni učinki, o katerih morate takoj obvestiti svojega zdravnika ali medicinsko sestro in zaradi katerih boste morda morali poiskati takojšnjo zdravniško pomoč. Glejte poglavje 4 pod naslovom "Resni neželeni učinki".

Otroci in mladostniki

Zdravila CARVYKTI se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let, saj zdravila niso proučevali v tej starostni skupini in ni znano, ali je zanje varno in učinkovito.

Druga zdravila in zdravilo CARVYKTI

Preden boste dobili zdravilo CARVYKTI, obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še posebej je pomembno, da poveste zdravniku ali medicinski sestri, če jemljete:

- zdravila, ki slabijo vaš imunski sistem, kot so kortikosteroidi.

Ta zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila CARVYKTI.

Cepiva in zdravilo CARVYKTI

Ne smete se cepiti z določenimi cepivi, ki jih imenujemo živa cepiva:

- v obdobju 6 tednov pred prejemanjem kratkega kemoterapevtskega zdravljenja (ki ga imenujemo limfodeplecijska kemoterapija), s katerim pripravimo vaše telo na prejem celic zdravila CARVYKTI,
- po zdravljenju z zdravilom CARVYKTI v času okrevanja imunskega sistema.

Če potrebujete katero koli cepljenje, se pogovorite s svojim zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

- To je potrebno zato, ker učinki zdravila CARVYKTI pri nosečnicah in doječih materah niso znani.
- Zdravilo CARVYKTI bi lahko škodovalo nerojenemu ali dojenemu otroku.

Če po zdravljenju z zdravilom CARVYKTI zanosite ali menite, da ste morda noseči, se takoj pogovorite s svojim zdravnikom.

Pred začetkom zdravljenja morate opraviti test nosečnosti. Zdravilo CARVYKTI smete prejeti samo v primeru negativnega rezultata.

Če ste prejeli zdravilo CARVYKTI, se morate o kakršnihkoli načrtih za prihodnje nosečnosti pogovoriti z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo CARVYKTI lahko močno vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja naprav ali strojev, ker lahko povzroča neželene učinke, zaradi katerih:

- ste utrujeni,
- imate težave z ravnotežjem in koordinacijo gibov,
- imate občutek zmedenosti, šibkosti ali omotičnosti.

Ne vozite in ne upravljajte naprav ali strojev še najmanj 8 tednov po prejemu zdravila CARVYKTI in v primeru, da se navedeni simptomi ponovno pojavijo.

Zdravilo CARVYKTI vsebuje dimetilsulfoksid (DMSO) in kanamicin

To zdravilo vsebuje DMSO (snov, ki jo uporabljamo za ohranjanje zamrznjenih celic) in lahko vsebuje tudi kanamicin (aminoglikozidni antibiotik) v sledovih: oba lahko v nekaterih primerih povzročita alergijsko reakcijo. Zdravnik vas bo spremljal in bo pozoren na morebitne znake alergijske reakcije.

3. Kako uporabljati zdravilo CARVYKTI

Zdravilo CARVYKTI vam bo vedno dal zdravnik v kvalificiranem zdravstvenem centru.

Izdelava zdravila CARVYKTI iz vaših lastnih krvnih celic

Zdravilo CARVYKTI je izdelano iz vaših lastnih levkocitov. Za pripravo zdravila vam bodo odvzeli nekaj krvnih celic.

- Zdravnik vam bo skozi kateter (cevko), ki bo vstavljen v vašo žilo, odvzel nekaj krvi.
- Nekateri levkociti bodo izločili iz krvi, nato pa bodo preostanek krvi vrnili v žilo. Postopek imenujemo 'levkafereza'.
- Ta postopek lahko traja 3 do 6 ur in ga je v nekaterih primerih treba ponoviti.
- Vaše levkocite bodo poslali v center za izdelavo zdravila, kjer jih bodo preoblikovali in iz njih izdelali zdravilo CARVYKTI. Ta postopek traja približno 4 tedne.
- V času izdelovanja zdravila CARVYKTI boste verjetno prejeli druga zdravila za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma. To je potrebno zato, da se vaša bolezen ne bi poslabšala.

Zdravila, ki jih boste prejeli pred prejemom zdravila CARVYKTI

Nekaj dni prej boste prejeli zdravljenje, imenovano "limfodeplecijska terapija", ki bo vaše telo pripravilo na prejem zdravila CARVYKTI. To zdravljenje zmanjša število levkocitov v krvi, tako da se bodo gensko spremenjeni levkociti iz zdravila CARVYKTI lahko namnožili, ko jih bodo vrnili v vaše telo.

30 do 60 minut prej vam bodo verjetno dali še druga zdravila, kar lahko vključuje:

- antihistaminska zdravila, na primer difenhidramin, zaradi možnosti alergijske reakcije,
- zdravila za zniževanje zvišane telesne temperature, na primer paracetamol.

Zdravnik ali medicinska sestra bosta skrbno preverila, da je zdravilo CARVYKTI, ki vam ga bodo dali, res izdelano iz vaših lastnih levkocitov.

Kako boste prejeli zdravilo CARVYKTI

Zdravilo CARVYKTI je namenjeno enkratnemu zdravljenju in ga ne boste prejeli ponovno.

- Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta v žilo infundirala zdravilo CARVYKTI. To imenujemo intravenska infuzija in običajno traja manj kot 60 minut.

Zdravilo CARVYKTI je gensko spremenjena različica vaših levkocitov.

- Zdravstveno osebje, ki bo rokovalo z zdravilom CARVYKTI, bo upoštevalo ustrezne previdnostne ukrepe za preprečevanje možnosti prenosa kužnih bolezni.
- Osebje bo upoštevalo tudi lokalne smernice za čiščenje oziroma odstranjevanje vseh predmetov in materialov, ki so bili v stiku z zdravilom CARVYKTI.

Po prejemu zdravila CARVYKTI

- Poskrbite, da boste najmanj 4 tedne po tem, ko boste dobili zdravilo CARVYKTI, živeli v bližini bolnišnice, kjer boste prejeli zdravilo.
 - Vsaj prvih 14 dni po prejemu zdravila CARVYKTI boste morali vsak dan priti v bolnišnico. To je potrebno zato, da vaš zdravnik lahko spremlja, ali zdravljenje deluje, in vam pomaga, če pride do neželenih učinkov. Če pride do resnih neželenih učinkov, boste morda morali ostati v bolnišnici, dokler neželeni učinki ne bodo obvladani in bo za vas varno, da vas odpustijo.
 - Če ne uspete priti na dogovorjeni pregled, čimprej pokličite zdravnika oziroma v kvalificirani zdravstveni center in se dogovorite za nov datum.
- Prosili vas bodo, da se vključite v register, tako da bodo podatke o vašem zdravstvenem stanju v registru lahko spremljali najmanj 15 let in s tem bolje spoznali dolgoročne učinke zdravljenja z zdravilom CARVYKTI.
- Zdravilo CARVYKTI v krvi lahko pri nekaterih komercialnih testih za določanje prisotnosti virusa HIV povzroči lažno pozitivne rezultate tudi pri HIV negativnih osebah.
- Če ste prejeli zdravilo CARVYKTI, ne darujte krvi, organov, tkiv ali celic za presaditev.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Zdravilo CARVYKTI lahko povzroči neželene učinke, ki so lahko resni ali življenjsko nevarni.

Resni neželeni učinki

Takoj poiščite zdravniško pomoč, če pride do katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, ki so lahko hudi in lahko vodijo v smrt.

- Resna imunska reakcija, ki jo imenujemo 'sindrom sproščanja citokinov (CRS)' in lahko vključuje naslednje znake:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- mraženje, zvišana telesna temperatura (38 °C ali več)
- hiter srčni utrip, oteženo dihanje
- znižan krvni tlak, zaradi katerega ste lahko omotični ali se vam stemni pred očmi

- Učinki na živčni sistem, ki se lahko pojavijo nekaj dni ali tednov po prejemu infuzije in so sprva skoraj neopazni. Nekateri od teh simptomov so lahko znaki resne imunske reakcije, ki jo

imenujemo 'sindrom z imunskimi efektorskimi celicami povzročene nevrotoksičnosti' (ICANS) oziroma so lahko znaki in simptomi parkinsonizma:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- občutek zmedenosti
- zmanjšana stopnja pozornosti, dezorientiranost, tesnoba, spominske motnje
- težave pri govoru ali nerazločen govor
- upočasnjeni gibi, spremenjena pisava

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- izguba koordinacije, ki vpliva na gibanje in ravnotežje
- težave z branjem, pisanjem in razumevanjem besed
- osebnostne spremembe, ki lahko vključujejo zmanjšano zgovornost, pomanjkanje zanimanja za aktivnosti in zmanjšano obrazno izraznost

- Zdravilo CARVYKTI lahko poveča tveganje za življenje ogrožajoče okužbe, ki lahko vodijo v smrt.

Če opazite katerega od zgornjih neželenih učinkov, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Drugi neželeni učinki

Drugi neželeni učinki so navedeni spodaj. Obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužba nosu, obnosnih votlin (sinusov) ali grla oziroma žrela (prehlad)
- bakterijska okužba
- kašelj, zadihanost
- pljučnica (okužba pljuč)
- virusna okužba
- glavobol
- težave s spanjem
- bolečine, tudi bolečine v mišicah in sklepih
- otekline zaradi zastajanja tekočine v telesu
- huda utrujenost
- navzea (občutek slabosti), zmanjšan apetit, zaprtje (obstipacija), bruhanje, driska
- težave pri gibanju, kar vključuje mišične spazme in zategnjenost mišic
- okvara živca, ki lahko povzroča mravljinčenje, odrevenelost, bolečine ali izgubo občutka za bolečino
- znižane vrednosti protiteles (imenovanih imunoglobulini) v krvi, kar poveča možnost okužb
- znižana količina kisika v krvi, kar povzroča zadihanost, kašelj, glavobol in zmedenost
- zvišan krvni tlak
- krvavitev, ki je lahko huda
- nenormalni izvidi preiskav krvi:
 - zmanjšano število levkocitov (vključno z nevtrofilci in limfociti),
 - zmanjšano število trombocitov (krvnih ploščic, ki so pomembne za strjevanje krvi) in eritrocitov
 - znižane vrednosti kalcija, natrija, kalija, magnezija, fosfata v krvi
 - znižane vrednosti 'albumina' (vrsta beljakovin v krvi)
 - težave s strjevanjem krvi
 - zvišane vrednosti beljakovine, ki jo imenujemo 'feritin', v krvi
 - zvišane vrednosti encimov v krvi, ki jih imenujemo 'gama-glutamilttransferaza' in 'aminotransferaze'

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšano število belih krvnih celic (nevtrofilcev), ki se lahko pojavi ob okužbi in zvišani telesni temperaturi
- gastroenteritis (vnetje želodca in črevesa)
- bolečine v trebuhu
- okužba sečil
- glivična okužba
- zvišano število belih krvnih celic (limfocitov)
- huda okužba celega telesa (sepsa)
- odpoved ledvic
- nepravilnosti srčnega ritma
- resna imunska reakcija, ki vključuje krvne celice in lahko povzroči povečanje jeter in vranice, z imenom 'hemofagocitna limfohistiocitoza'
- resna motnja, pri kateri tekočina izteka iz krvnih žil v telesna tkiva, kar imenujemo 'sindrom povečane prepustnosti kapilar'
- zvišana vrednost encima v krvi, ki ga imenujemo 'alkalna fosfataza'
- mišični tremor
- blaga šibkost mišic zaradi okvare živca
- huda zmedenost
- odrevenelost obraza, oteženo gibanje z mišicami obraza in okrog oči
- zvišana vrednost 'bilirubina' v krvi
- krvni strdek
- kožni izpuščaj
- zvišana vrednost beljakovine, ki jo imenujemo 'C-reaktivni protein', v krvi, kar lahko kaže na okužbo ali vnetje

Občasni ((pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- mravljinčenje, odrevenelost, in bolečine v rokah in stopalih, težave pri hoji, šibkost nog in/ali rok ter oteženo dihanje

Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro. Ne poskušajte sami zdraviti simptomov z drugimi zdravili.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila CARVYKTI

Naslednje informacije so namenjene samo zdravnikom.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki vsebnika in infuzijski vreči poleg oznake 'EXP'.

Shranjujte zamrznjeno v parni fazi tekočega dušika (pri ≤ -120 °C) do odtaljevanja pred uporabo. Zdravila ne smete ponovno zamrzniti.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo CARVYKTI

Učinkovina je ciltakabtagen avtolevcel.

Ena infuzijska vreča zdravila CARVYKTI vsebuje ciltakabtagen avtolevcel celično disperzijo s $3,2 \times 10^6$ do 1×10^8 CAR-pozitivnimi viabilnimi celicami T, suspendiranimi v raztopini za krioprezervacijo (za shranjevanje pri zelo nizkih temperaturah).

Ena infuzijska vreča vsebuje 30 ml ali 70 ml disperzije za infundiranje.

Druge sestavine zdravila so raztopina za krioprezervacijo (Cryostor CS5), ki se uporablja za ohranjanje zamrznjenih celic (glejte poglavje 2, Zdravilo CARVYKTI vsebuje dimetilsulfoksid (DMSO) in kanamicin).

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene humane celice.

Izgled zdravila CARVYKTI in vsebina pakiranja

Zdravilo CARVYKTI vsebuje 30 ml ali 70 ml brezbarvne do bele celične disperzije za infundiranje z odtenki bele, rumene in rožnate barve, ki je na voljo v bodisi 50-mililitrski ali 250-mililitrski infuzijski vreči, posamično pakirani v aluminijast vsebnik za kriogeno shranjevanje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravila CARVYKTI se ne sme obsevati, saj bi obsevanje lahko povzročilo inaktivacijo zdravila.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokovanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo CARVYKTI je treba v prostorih ustanove prenašati v zaprtih neprepustnih vsebnikih, ki so odporni na udarce.

To zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Za preprečitev morebitnega prenosa infekcijskih bolezni morajo zdravstveni delavci, ki ravnaajo z zdravilom CARVYKTI, upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe (nositi rokavice, zaščitna oblačila in zaščito za oči).

Zdravilo CARVYKTI mora biti ves čas na temperaturi ≤ -120 °C, dokler se vsebine vreče ne odtali za infundiranje.

Priprava pred uporabo

Odtaljevanje zdravila CARVYKTI je treba časovno uskladiti z infundiranjem. Čas infundiranja je treba določiti vnaprej in začetek odtaljevanja prilagoditi tako, da je zdravilo CARVYKTI pripravljeno za infundiranje istočasno kot bolnik. Po odtalitvi je treba zdravilo takoj aplicirati in infuzijo v 2,5 ure tudi zaključiti.

- Pred pripravo zdravila CARVYKTI je treba potrditi identiteto bolnika in preveriti ujemanje identitete bolnika s podatki o bolniku na vsebniku za kriogeno shranjevanje zdravila CARVYKTI in v dokumentu z informacijami o seriji (LIS – Lot information sheet). Če se podatki na nalepki, specifični za bolnika, ne ujemajo s podatki bolnika, ki mu je zdravilo namenjeno, se infuzijske vreče z zdravilom CARVYKTI ne sme vzeti iz vsebnika za kriogeno shranjevanje.
- Infuzijsko vrečo z zdravilom CARVYKTI je treba vzeti iz vsebnika za kriogeno shranjevanje šele po tem, ko je identiteta bolnika potrjena.
- Pred in po odtaljevanju je treba pregledati infuzijsko vrečo in preveriti, da je cela, torej da ni na primer raztrgana ali počena. Če je vreča poškodovana, je ne smete uporabiti, pač pa o tem obvestite družbo **Janssen-Cilag International NV**.

Odtaljevanje

- Infuzijsko vrečo je treba pred odtaljevanjem položiti v neprodušno zaprto plastično vrečo.
- Zdravilo CARVYKTI je treba odtaljevati pri 37 °C ± 2 °C bodisi v vodni kopeli ali napravi za suho odtaljevanje tako dolgo, da v infuzijski vreči ni več vidnih delcev ledu. Od začetka do zaključka odtaljevanja ne sme preteči več kot 15 minut.
- Infuzijsko vrečo je treba vzeti iz neprodušno zaprte plastične vreče in jo obrisati do suhega. Vsebino infuzijske vreče je treba nežno mešati, da se razpustijo skupki celičnega materiala. Če so v vreči še vidni skupki, je treba vsebino še naprej nežno mešati. Majhni skupki celičnega materiala bi se morali z nežnim ročnim mešanjem razpustiti. Zdravila CARVYKTI se pred infundiranjem ne sme prefiltrirati v drug vsebnik, izpirati, centrifugirati in/ali resuspendirati v novem mediju.
- Po odtalitvi se zdravila ne sme ponovno zamrzniti ali shraniti v hladilnik.

Uporaba

- Zdravilo CARVYKTI je samo za enkratno avtologno uporabo.
- Pred začetkom infundiranja in v času okrevanja po infuziji je treba zagotoviti, da sta za uporabo na razpolago tocilizumab in oprema za ukrepanje v nujnih primerih. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na razpolago zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu Evropske agencije za zdravila, je treba v zdravstvenem centru zagotoviti možnost dostopa do ustreznih alternativnih ukrepov za zdravljenje sindroma sproščanja citokinov namesto tocilizumaba.
- Treba je potrditi, da se bolnikova identiteta ujema s podatki o bolniku na infuzijski vreči zdravila CARVYKTI in v dokumentu z informacijami o seriji (LIS – Lot information sheet). Če se podatki na nalepki, specifični za bolnika, ne ujemajo s podatki bolnika, ki mu je zdravilo namenjeno, zdravila CARVYKTI ne infundirajte.
- Ko je zdravilo odtaljeno, je treba celotno vsebino vreče z zdravilom CARVYKTI aplicirati v obliki intravenske infuzije v roku 2,5 ure pri sobni temperaturi (20 °C do 25 °C) z uporabo infuzijskega kompleta z nameščenim linijskim filtrom. Infundiranje običajno traja manj kot 60 minut.

- NE uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.
- Med infundiranjem zdravila CARVYKTI nežno mešajte vsebino infuzijske vreče, da se razpustijo skupki celičnega materiala.
- Ko bolniku steče celotna količina zdravila iz infuzijske vreče, je treba infuzijsko cevko vključno z linijskim filtrom izprati z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, kar bolniku zagotavlja, da prejme celotno količino zdravila.

Previdnostni ukrepi pri odstranjevanju zdravila

Neuporabljeni zdravilo in vse snovi, ki so bile v stiku z zdravilom CARVYKTI, (trdni in tekoči odpadki) je treba obravnavati in odstranjevati kot potencialno infektivne odpadke skladno z lokalnimi smernicami o ravnanju z materialom humanega izvora.

Ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti

V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalne smernice za ravnanje z materialom humanega izvora. Delovne površine in materiale, ki so morda prišli v stik z zdravilom CARVYKTI, je treba razkužiti z ustreznim razkužilom.

PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE O ZAHTEVKU ZA ENOLETNO TRŽNO ZAŠČITO, KI JIH JE
PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **enoletni tržni zaščiti**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je pregledal podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, pri čemer je upošteval določbe člena 14(11) Uredbe (ES) št. 726/2004, in meni, da nova terapevtska indikacija prinaša pomembno klinično korist v primerjavi z obstoječimi terapijami, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.