BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CARVYKTI $3{,}2 \times 10^6 – 1 \times 10^8$ celler infusionsvätska, dispersion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

CARVYKTI (ciltakabtagen-autoleucel) är en genetiskt modifierad autolog cellbaserad produkt som består av T-celler transducerade *ex vivo* med en replikationsinkompetent lentiviral vektor som kodar för en anti-BCMA (*B cell maturation antigen*) chimär antigenreceptor (CAR) som består av två enkeldomänantikroppar kopplat till en co-stimulatorisk 4-1BB domän och en CD3-zeta signaldomän.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje patientspecifik infusionspåse av CARVYKTI innehåller ciltakabtagen-autoleucel bestående av en tillverkningssatsberoende koncentration av autologa T-celler som har modifierats genetiskt för att koda för en anti-BCMA chimär antigenreceptor (CAR-positiva viabla T-celler) (se avsnitt 4.2). Läkemedlet är förpackat i en infusionspåse som innehåller en infusionsvätska, celldispersion av $3{,}2 \times 10^6$ till 1×10^8 CAR-positiva viabla T-celler suspenderade i en kryokonserverande lösning.

En infusionspåse innehåller 30 ml eller 70 ml infusionsvätska, dispersion.

Den cellulära sammansättningen och det slutliga cellantalet beror på patientens kroppsvikt och varierar mellan varje enskild patients tillverkningssats. Förutom T-celler kan det förekomma naturliga mördarceller (NK-celler).

Den kvantitativa informationen om läkemedlet inklusive koncentration av totalt antal viabla celler, dispersionsvolym och totalt antal CAR+-celler per påse och tillhandahållen dos anges i informationsbladet om tillverkningssatsen som medföljer den kryokassett som används för transport av CARVYKTI.

Hjälpämne(n) med känd effekt
Varje dos CARVYKTI innehåller 0,05 ml dimetylsulfoxid (DMSO) per ml och rester av kanamycin (se avsnitt 4.4).
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, dispersion
En färglös till vit, inklusive nyanser av vitt, gult och rosa, dispersion.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

CARVYKTI är indicerat för behandling av vuxna med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som fått minst en tidigare behandling, inklusive ett immunmodulerande läkemedel och en

proteasomhämmare, som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen, och är refraktära mot lenalidomid.

4.2 Dosering och administreringssätt

CARVYKTI måste administreras på en kvalificerad behandlingsklinik.
Behandling ska initieras under ledning och övervakning av hälso- och sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad för administrering och hantering av patienter som behandlas med CARVYKTI.
Före infusion måste den kvalificerade behandlingskliniken ha minst 1 dos tocilizumab tillgänglig för användning om cytokinfrisättningssyndrom (CRS) skulle uppkomma, med tillgång till ytterligare en dos inom 8 timmar från varje föregående dos (se avsnitt 4.4). I de undantagsfall där tocilizumab inte är tillgängligt på grund av en restsituation listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens katalog rörande restsituationer (*EMA shortages catalogue*), måste lämpliga alternativ för behandling av CRS, istället för tocilizumab, vara tillgängliga före infusion.
Akututrustning måste finnas tillgänglig före infusion och under återhämtningsperioden.

Dosering

CARVYKTI är avsett för autolog användning (se avsnitt 4.4).

Behandling består av en dos för infusion som innehåller en dispersion av CAR-positiva viabla T-celler i en infusionspåse.
Måldosen är 0,75 x 10^6 CAR-positiva viabla T-celler/kg kroppsvikt (inte överstigande 1×10^8 CAR-positiva viabla T-celler).

Patienter 100 kg och under: 0,5 - 1 x 10^6 CAR-positiva viabla T-celler/kg kroppsvikt.
Patienter över 100 kg: 0,5 - 1 x 10^8 CAR-positiva viabla T-celler (icke-viktbaserat).

Se det medföljande informationsbladet om tillverkningssatsen för ytterligare information avseende dosen.

Överbryggande behandling
Överväg överbryggande behandling enligt förskrivarens val före infusion av CARVYKTI för att minska tumörbördan eller stabilisera sjukdomen (se avsnitt 4.4).

Förbehandling (lymfocytreducerande behandling)
Den lymfocytreducerande behandlingen måste skjutas upp om en patient har allvarliga biverkningar av tidigare överbryggande behandlingar (inklusive kliniskt signifikant aktiv infektion, hjärttoxicitet och lungtoxicitet) (se avsnitt 5.1).
Tillgängligheten till CARVYKTI ska säkerställas innan den lymfocytreducerande behandlingen påbörjas.
En lymfocytreducerande behandling med intravenöst cyklofosfamid 300 mg/m^2 och intravenöst fludarabin 30 mg/m^2 ska administreras dagligen i 3 dagar. Infusion av CARVYKTI ska administreras 5 till 7 dagar efter att den lymfocytreducerande behandlingen påbörjats. Om det tar mer än 14 dagar innan toxiciteter på grund av den lymfocytreducerande behandlingen återgår till grad 1 eller lägre och doseringen av CARVYKTI måste skjutas upp, ska den lymfocytreducerande behandlingen administreras på nytt tidigast 21 dagar efter den första dosen av den första lymfocytreducerande behandlingen.
För dosjusteringar av cyklofosfamid och fludarabin, se produktresuméerna för cyklofosfamid respektive fludarabin.

Premedicinering
Följande läkemedel ska administreras till alla patienter 30 till 60 minuter före infusion av CARVYKTI:
- Antipyretikum (oralt eller intravenöst paracetamol 650 till 1 000 mg).
- Antihistamin (oralt eller intravenöst difenhydramin 25 till 50 mg eller motsvarande).

Systemiska kortikosteroider som profylax ska undvikas eftersom det kan påverka aktiviteten hos CARVYKTI.

Särskilda populationer
Äldre
Ingen dosjustering krävs för patienter ≥ 65 år.

Patienter som är seropositiva för hepatit B-virus (HBV), hepatit C-virus (HCV) eller humant immunbristvirus (hiv)
Det finns i nuläget ingen erfarenhet av tillverkning av CARVYKTI för patienter som testat positivt för hiv, aktiv HBV eller aktiv HCV. Screening för HBV, HCV och hiv och andra infektiösa agens måste utföras före insamling av celler för tillverkning.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för CARVYKTI för barn under 18 år har inte fastställts.
Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt
CARVYKTI är endast avsett för intravenös användning.

Använd INTE ett leukocytreducerande filter.

Beredning av CARVYKTI för infusion
Före infusion, och under återhämtningsperioden, måste tillgänglighet till tocilizumab, eller lämpliga alternativ i de undantagsfall där tocilizumab inte är tillgängligt på grund av en restsituation listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens katalog rörande restsituationer (*EMA shortages catalogue*), och tillgänglighet till akututrustning säkerställas.

Före infusion måste det säkerställas att patientens identitet överensstämmer med de unika patientuppgifter som finns på CARVYKTI-kryokassetten, infusionspåsen och informationsbladet om tillverkningssatsen (se avsnitt 4.4).

Läkemedlet får inte tinas förrän det är redo att användas. Tidpunkten för upptining och infusion av CARVYKTI ska koordineras. Tidpunkten för infusionen ska bekräftas i förväg och starttiden för upptining måste justeras så att CARVYKTI är tillgängligt för infusion när patienten är redo. Läkemedlet ska administreras omedelbart efter upptining och infusionen ska avslutas inom 2,5 timmar efter upptining.

För utförliga anvisningar om beredning, administrering, åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering och kassering av CARVYKTI, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Kontraindikationer för lymfocytreducerande kemoterapi och stödjande behandling ska övervägas.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet
Regler för spårbarhet av läkemedel som används för cellbaserad avancerad terapi ska tillämpas. För att garantera spårbarheten ska läkemedlets namn, tillverkningssatsnummer och namnet på den behandlade patienten sparas i 30 år efter läkemedlets utgångsdatum.

Allmänt

Autolog användning

CARVYKTI är endast avsett för autolog användning och får under inga omständigheter ges till andra patienter. CARVYKTI får inte infunderas om informationen på produktetiketterna och informationsbladet om tillverkningssatsen inte överensstämmer med patientens identitet.

Klinisk bedömning före infusion av CARVYKTI

Infusion av CARVYKTI ska skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd:

- kliniskt signifikant aktiv infektion eller inflammatorisk sjukdom,
- icke-hematologiska toxiciteter av grad ≥ 3 efter lymfocytreducerande behandling med cyklofosfamid och fludarabin, med undantag för illamående, kräkningar, diarré eller förstoppning av grad 3. Infusion av CARVYKTI ska skjutas upp tills dessa händelser har gått tillbaka till grad ≤ 1,
- aktiv transplantat-mot-värd-sjukdom (*graft versus host disease; GVHD*).

Patienter med aktiv eller tidigare anamnes på signifikant sjukdom i centrala nervsystemet (CNS) eller nedsatt njur-, lever-, lung- eller hjärtfunktion är sannolikt mer känsliga för följderna av de biverkningar som beskrivs nedan och kräver särskild uppmärksamhet. Det saknas erfarenhet av användning av CARVYKTI hos patienter med CNS-involvering av myelom eller annan underliggande klinisk relevant CNS-sjukdom.

Effekten/säkerheten av CARVYKTI hos patienter som tidigare exponerats för andra anti-BCMA-behandlingar är inte känd.

Det finns begränsade data tillgängliga om effekten/säkerheten av CARVYKTI hos patienter som behandlas på nytt.

Snabbt progredierande sjukdom

Vid övervägande om huruvida en patient ska behandlas med CARVYKTI ska läkaren bedöma effekten av snabbt progredierande sjukdom på patientens förmåga att få CAR-T-infusion. Det kan hända att vissa patienter inte har nytta av behandlingen med CARVYKTI till följd av en potentiellt ökad risk för tidig död om sjukdomen progredierar snabbt under överbryggande behandling.

Övervakning efter infusion

Patienterna ska övervakas dagligen under 14 dagar efter infusionen av CARVYKTI på en kvalificerad behandlingsklinik och därefter regelbundet under ytterligare 2 veckor efter infusion av CARVYKTI för tecken och symtom på CRS, neurologiska händelser och andra toxiciteter (se avsnitt 4.4). Patienterna ska instrueras att hålla sig i närheten av en kvalificerad behandlingsklinik under minst 4 veckor efter infusion.

Cytokinfrisättningssyndrom

Cytokinfrisättningssyndrom, inklusive dödliga eller livshotande reaktioner kan uppkomma efter infusion av CARVYKTI.

Nästan alla patienter upplevde CRS efter infusion av CARVYKTI, majoriteten av dessa var av grad 1 eller grad 2 (se avsnitt 4.8). Mediantiden från infusion av CARVYKTI (dag 1) till debut av CRS var 7 dagar (intervall: 1 till 23 dagar). Cirka 83 % av patienterna upplevde CRS-debut senare än dag 3 efter infusionen av CARVYKTI.

I nästan alla fall varade CRS mellan 1 och 18 dagar (medianduration 4 dagar). Åttionio procent av patienterna hade en CRS-duration på ≤ 7 dagar.

Kliniska tecken och symtom på CRS kan inkludera, men är inte begränsade till, feber (med eller utan frossbrytningar), frossa, hypotension, hypoxi och förhöjda leverenzymer. Eventuellt livshotande komplikationer av CRS kan inkludera hjärtdysfunktion, neurologisk toxicitet och hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH). Patienter som utvecklar HLH kan ha en ökad risk för svår blödning. Patienterna ska övervakas noggrant för tecken och symtom på dessa händelser, inklusive feber. Riskfaktorer för svår CRS inkluderar hög tumörbörda före infusion, aktiv infektion och tidig debut av feber eller ihållande feber efter 24 timmars symtomatisk behandling.

Infusionen av CARVYKTI ska skjutas upp om patienten har kvarstående allvarliga biverkningar från föregående lymfocytreducerande- eller överbryggande behandlingar (inklusive hjärttoxicitet och lungtoxicitet), snabb sjukdomsprogression och kliniskt signifikant aktiv infektion (se avsnitt 4.2). Lämplig profylax och behandling för infektioner ska ges och det ska säkerställas att aktiva infektioner har gått tillbaka före infusion av CARVYKTI. Infektioner kan även uppkomma samtidigt med CRS och kan öka risken för en händelse med dödlig utgång.

Tillgången till minst en dos tocilizumab för användning om CRS uppkommer ska säkerställas före infusion. Den kvalificerade behandlingskliniken måste ha tillgång till en extra dos tocilizumab inom 8 timmar efter varje föregående dos. I de undantagsfall där tocilizumab inte är tillgängligt på grund av en restsituation listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens katalog rörande restsituationer (*EMA shortages catalogue*), måste behandlingskliniken ha tillgång till lämpliga alternativ för behandling av CRS, istället för tocilizumab. Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på CRS dagligen under 14 dagar efter infusionen av CARVYKTI på en kvalificerad behandlingsklinik och därefter regelbundet under ytterligare två veckor efter infusion av CARVYKTI.

Patienterna ska rådas att omedelbart uppsöka läkare om tecken eller symtom på CRS uppkommer. Vid det första tecknet på CRS ska patienten omedelbart utvärderas för sjukhusinläggning och behandling med stödjande vård, tocilizumab eller tocilizumab och kortikosteroider ska sättas in enligt tabell 1 nedan.

Utvärdering av HLH ska övervägas hos patienter med svår CRS eller CRS som inte svarar på behandling. Hos patienter med en hög tumörbörda före infusion, tidig debut av feber eller ihållande feber efter 24 timmar ska tidig behandling med tocilizumab övervägas. Användning av myeloida tillväxtfaktorer, särskilt granulocyt-makrofagkolonistimulerande faktor (GM-CSF) ska undvikas under CRS. Överväg att reducera sjukdomsbördan vid *baseline* med överbryggande behandling före infusion av CARVYKTI hos patienter med hög tumörbörda (se avsnitt 4.2).

Behandling av cytokinfrisättningssyndrom som associeras med CARVYKTI
Vid misstanke om CRS ges behandling enligt rekommendationerna i tabell 1. Stödjande vård för CRS (inklusive men inte begränsat till antipyretika, intravenöst vätskestöd, vasopressorer, syrgastillförsel osv.) ska ges om tillämpligt. Laboratorieprover för att kontrollera disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), hematologiska parametrar samt lung-, hjärt-, njur- och leverfunktion ska övervägas. Andra monoklonala antikroppar riktade mot cytokiner (t.ex. anti-IL-1 och/eller anti-TNFα) eller behandling avsedd att minska och eliminera CAR-T-celler kan övervägas för patienter som utvecklar CRS och HLH av hög grad som förblir svår eller livshotande efter tidigare administrering av tocilizumab och kortikosteroider.

Om neurologisk toxicitet misstänks samtidigt vid CRS administrera:
- Kortikosteroider enligt den mer aggressiva interventionen baserad på grad av CRS och neurologisk toxicitet i tabell 1 och 2,
- Tocilizumab enligt CRS-grad i tabell 1,
- Antiepileptika enligt neurologisk toxicitet i tabell 2.

Tabell 1: Gradering av CRS och behandlingsriktlinjer

Grad av CRS[a]	Tocilizumab[b]	Kortikosteroider[f]
Grad 1 Temperatur ≥ 38 °C[c]	Tocilizumab 8 mg/kg intravenöst (i.v.) under 1 timme (överskrid inte 800 mg) kan övervägas.	N/A
Grad 2 Symtom som kräver och svarar på måttlig intervention. Temperatur ≥ 38 °C[c] med:	Administrera tocilizumab 8 mg/kg i.v. under 1 timme (överskrid inte 800 mg).	Överväg metylprednisolon 1 mg/kg intravenöst (i.v.) två gånger dagligen eller

<table>
<tr><td>hypotension som inte kräver vasopressorer,
och/eller,

hypoxi som kräver syrgas via näskateter[e] eller indirekt inblåsning,

eller,

organtoxicitet av grad 2.</td><td>Upprepa behandlingen med tocilizumab var 8:e timme efter behov om patienten inte svarar på intravenösa vätskor upp till 1 liter eller ökad syrgastillförsel.</td><td>dexametason (t.ex. 10 mg i.v. var 6:e timme).</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Om ingen förbättring ses inom 24 timmar eller vid snabb försämring, upprepa dosen av tocilizumab och öka dosen av dexametason (20 mg i.v. var 6:e till 12:e timme).

Efter 2 doser av tocilizumab, överväg alternativa anticytokinpreparat.[d]

Överskrid inte 3 doser av tocilizumab under 24 timmar, eller 4 doser totalt.</td></tr>
<tr><td>Grad 3
Symtom som kräver och svarar på aggressiv intervention.

Temperatur ≥ 38 °C[c] med:

hypotension som kräver en vasopressor med eller utan vasopressin,
och/eller,

hypoxi som kräver syrgas via näskateter med högt flöde[e], ansiktsmask, icke-rebreather mask eller Venturi-mask,

eller,

organtoxicitet av grad 3 eller transaminit av grad 4.</td><td>Enligt grad 2.</td><td>Administrera metylprednisolon 1 mg/kg i.v. två gånger dagligen eller dexametason (t.ex. 10 mg i.v. var 6:e timme).</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Om ingen förbättring ses inom 24 timmar eller vid snabb försämring, upprepa dosen av tocilizumab och öka dosen av dexametason (20 mg i.v. var 6:e till 12:e timme)

Om ingen förbättring ses inom 24 timmar eller vid fortsatt snabb försämring, byt till metylprednisolon 2 mg/kg i.v. var 12:e timme.

Efter 2 doser av tocilizumab, överväg alternativa anticytokinpreparat.[d]

Överskrid inte 3 doser av tocilizumab under 24 timmar, eller 4 doser totalt.</td></tr>
<tr><td>Grad 4
Livshotande symtom.
Krav på ventilatorstöd, kontinuerlig venovenös hemodialys (CVVHD).

Temperatur ≥ 38 °C[c] med:

hypotension som kräver flera vasopressorer (exklusive vasopressin),
och/eller,

hypoxi som kräver positivt tryck (t.ex. CPAP, BiPAP, intubation och mekanisk ventilation),

eller

organtoxicitet av grad 4 (exklusive transaminit).</td><td>Enligt grad 2.</td><td>Administrera 20 mg dexametason i.v. var 6:e timme.</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Efter 2 doser av tocilizumab, överväg alternativa anticytokinpreparat[d]. Överskrid inte 3 doser av tocilizumab under 24 timmar, eller 4 doser totalt.

Om ingen förbättring ses inom 24 timmar, överväg metylprednisolon (1-2 g i.v., upprepa var 24:e timme vid behov, minska successivt som kliniskt indicerat) eller andra immunhämmande medel (t.ex. andra anti-T-cellsbehandlingar).</td></tr>
</table>

[a] Baserat på ASTCT 2019 graderingssystem (Lee et al. 2019), modifierat för att inkludera organtoxicitet.

[b] Se produktresumén för tocilizumab för mer information. Överväg alternativa åtgärder (se avsnitt 4.2 och 4.4).

[c] Kan tillskrivas CRS. Feber förekommer inte alltid samtidigt med hypotension eller hypoxi eftersom det kan maskeras av interventioner såsom antipyretika eller anticytokinbehandling (t.ex. tocilizumab eller steroider). Avsaknad av feber påverkar inte beslutet om CRS-behandling. I detta fall styrs CRS-behandlingen av hypotension och/eller hypoxi och av det svåraste symtomet som inte kan tillskrivas någon annan orsak.

[d] Monoklonala antikroppar riktade mot cytokiner (t.ex. anti-IL-1 såsom anakinra) kan övervägas baserat på institutionspraxis för CRS som inte svarar på behandling.

[e] Näskateter med lågt luftflöde är ≤ 6 l/min och näskateter med högt luftflöde är > 6 l/min.

[f] Fortsätt använda kortikosteroider tills händelsen är av grad 1 eller lägre; minska successivt steroider om total kortikosteroidexponering överstiger 3 dagar.

Neurologiska toxiciteter

Neurologiska toxiciteter uppkommer ofta efter behandling med CARVYKTI och kan vara dödliga eller livshotande (se avsnitt 4.8). Neurologiska toxiciteter inkluderade ICANS, rörelse- och neurokognitiv toxicitet med tecken och symtom på parkinsonism, Guillain-Barrés syndrom, perifera neuropatier och kranialnervspareser. Patienter ska informeras om tecken och symtom på dessa neurologiska toxiciteter och att vissa av dessa toxiciteter kan debutera vid en senare tidpunkt. Patienter ska instrueras att omedelbart uppsöka läkare för ytterligare bedömning och behandling om tecken eller symtom på dessa neurologiska toxiciteter uppkommer vid något tillfälle.

Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS)

Patienter som får CARVYKTI kan uppleva dödlig eller livshotande ICANS efter behandling med CARVYKTI, inklusive före CRS-debut, samtidigt med CRS, efter att CRS har gått tillbaka eller vid avsaknad av CRS. Symtom inkluderar afasi, långsamt tal, dysgrafi, encefalopati, nedsatt medvetandegrad och förvirringstillstånd.

Reduktion av sjukdomsbördans *baseline* med överbryggande behandling före infusion av CARVYKTI hos patienter med hög tumörbörda ska övervägas. Detta kan minska risken att utveckla neurologisk toxicitet (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas för tecken eller symtom på ICANS i fyra veckor efter infusion. Vid första tecken på ICANS ska patienten omedelbart utvärderas för sjukhusinläggning och behandling med stödjande vård sättas in enligt tabell 2 nedan. Tidig detektion och aggressiv behandling av CRS eller ICANS kan vara viktigt för att förhindra att neurologisk toxicitet uppkommer eller förvärras. Fortsätt kontrollera patienterna för tecken och symtom på neurologisk toxicitet efter återhämtning från CRS och/eller ICANS.

Behandling av neurologisk toxicitet associerad med CARVYKTI

Vid det första tecknet på neurologisk toxicitet inklusive ICANS ska en neurologisk bedömning övervägas. Uteslut andra orsaker till neurologiska symtom. Ge intensivvård och stödjande behandling vid svår eller livshotande neurologisk toxicitet.

Om samtidig CRS misstänks under en neurologisk toxicitetshändelse, administrera:

- kortikosteroider enligt den mer aggressiva interventionen baserad på grad av CRS och neurologisk toxicitet i tabell 1 och 2
- tocilizumab enligt CRS-grad i tabell 1
- antiepileptika enligt neurologisk toxicitet i tabell 2.

Tabell 2: Riktlinjer för behandling av ICANS

Grad av ICANS[a]	**Kortikosteroider**
Grad 1 ICE-poäng 7-9[b] eller nedsatt medvetandegrad: vaknar spontant.	Överväg dexametason[c] 10 mg intravenöst var 6:e till 12:e timme under 2 till 3 dagar. Överväg icke-sederande antiepileptika (t.ex. levetiracetam) för anfallsprofylax.
Grad 2 ICE-poäng 3-6[b]	Administrera dexametason[c] 10 mg intravenöst var 6:e timme under 2 till 3 dagar eller längre vid ihållande symtom.

eller nedsatt medvetandegrad: vaknar av röst.	Överväg successiv steroidminskning om total kortikoidexponering överstiger 3 dagar. Överväg icke-sederande antiepileptika (t.ex. levetiracetam) för anfallsprofylax.
Grad 3 ICE-poäng 0-2[b] (Om ICE-poäng är 0 men patienten kan väckas [t.ex. vaken med total afasi] och kan göra bedömning.) eller nedsatt medvetandegrad: vaknar endast av taktila stimuli, eller anfall, antingen: • ett kliniskt anfall, fokalt eller generaliserat, som försvinner snabbt, eller • icke-konvulsiva anfall på EEG som försvinner med behandling, eller förhöjt intrakraniellt tryck (ICP): fokalt/lokalt ödem vid neuroavbildning[d].	Administrera 10-20 mg dexametason[c] intravenöst var 6:e timme. Om ingen förbättring ses efter 48 timmar eller försämring av neurologisk toxicitet, öka dosen dexametason[c] till minst 20 mg intravenöst var 6:e timme; minska successivt inom 7 dagar, ELLER öka till högdos metylprednisolon (1 g/dag, upprepa var 24 timme vid behov; minska successivt som kliniskt indicerat). Överväg icke-sederande antiepileptika (t.ex. levetiracetam) för anfallsprofylax.
Grad 4 ICE-poäng 0[b] (Patient som inte går att väcka och inte kan utföra ICE-bedömning) eller nedsatt medvetandegrad antingen: • patienten går inte att väcka eller kräver kraftfulla eller upprepade taktila stimuli för att vakna, eller • stupor eller koma, eller anfall, antingen: • livshotande långvarigt anfall (> 5 min), eller • upprepade kliniska eller elektriska anfall utan återgång till *baseline* däremellan, eller motoriska fynd[e]: • djup fokal motorisk svaghet såsom hemipares eller parapares, eller förhöjt ICP/cerebralt ödem, med tecken/symtom såsom: • diffust cerebralt ödem vid neuroavbildning, eller • decerebral eller dekortikal kroppsställning, eller • pares av kranialnerv VI, eller • papillödem, eller	Administrera 10-20 mg dexametason[c] intravenöst var 6:e timme. Om ingen förbättring ses efter 24 timmar eller vid försämring av neurologisk toxicitet, öka till högdos metylprednisolon (1-2 g/dag, upprepa var 24:e timme vid behov; minska successivt som kliniskt indicerat). Överväg icke-sederande antiepileptika (t.ex. levetiracetam) för anfallsprofylax. Vid misstanke om förhöjt ICP/cerebralt ödem, överväg hyperventilation och hyperosmolär behandling. Ge högdos metylprednisolon (1-2 g/dag, upprepa var 24:e timme vid behov; minska successivt som kliniskt indicerat) och överväg neurologisk och/eller neurokirurgisk konsultation.

• Cushings triad.	

EEG = Elektroencefalografi; ICE = *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*
Anm: Gradering och behandling av ICANS fastställs med den svåraste händelsen (ICE-poäng, medvetandegrad, anfall, motoriska fynd, förhöjt ICP/cerebralt ödem) som inte kan tillskrivas någon annan orsak.

[a] ASTCT 2019-kriterier för gradering av neurologisk toxicitet (Lee et al. 2019).

[b] Om patienten går att väcka och kan genomföra bedömning av *Immune Effector Cell-associated Encephalopathy* (ICE), bedöm enligt tabell 3 nedan.

[c] Alla referenser till administrering av dexametason avser dexametason eller motsvarande.

[d] Intrakraniell blödning med eller utan associerat ödem anses inte vara en neurotoxisk egenskap och är exkluderad från gradering av ICANS. Det kan graderas enligt CTCAE v5.0.

[e] Tremor och myoklonus förknippade med immuneffektorcellterapi kan graderas enligt CTCAE v5.0, men de påverkar inte gradering av ICANS.

Tabell 3: Bedömning av Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE)

Verktyg för *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE)*[a]	
	Poäng
Orientering: Orienterad om år, månad, ort, sjukhus	4
Namnge saker: Namnge 3 föremål (t.ex. peka på klocka, penna, knapp)	3
Följa uppmaningar: (t.ex. ”Visa mig 2 fingrar” eller ”Slut ögonen och räck ut tungan”)	1
Skriva: Förmåga att skriva en standardmening	1
Uppmärksamhet: Räkna baklänges från 100 med 10-tal	1

[a] Poäng för ICE-verktyg:
- Poäng 10: Ingen nedsättning
- Poäng 7-9: ICANS av grad 1
- Poäng 3-6: ICANS av grad 2
- Poäng 0-2: ICANS av grad 3
- Poäng 0: patient som inte går att väcka och inte kan utföra ICE-bedömning: ICANS av grad 4

Rörelse och neurokognitiv toxicitet med tecken och symtom på parkinsonism
Neurologisk toxicitet av rörelse och neurokognitiv toxicitet med tecken och symtom på parkinsonism har rapporterats i studier med CARVYKTI. Ett kluster av symtom med varierande debut som omfattar mer än en symtomdomän observerades, inklusive rörelse (t.ex. mikrografi, tremor, bradykinesi, rigiditet, böjd hållning, släpande gång), kognitiv (t.ex. minnesförlust, uppmärksamhetsstörning, förvirring) och personlighetsförändring (t.ex. återhållet ansiktsuttryck, flacka affekter, stelt ansiktsuttryck, apati) ofta med subtil debut (t.ex. mikrografi, flacka affekter) som hos vissa patienter progredierade till en oförmåga att arbeta eller ta hand som sig själv. De flesta av dessa patienter hade en kombination av två eller flera faktorer såsom hög tumörbörda vid *baseline* (plasmacell i benmärg ≥ 80 % eller M-spik i serum ≥ 5 g/dl eller fria lätta kedjor i serum ≥ 5 000 mg/l), innan grad 2 eller högre CRS, innan ICANS och hög CAR-T-cellexpansion och persistens. Behandling med levodopa/karbidopa (n = 4) förbättrade inte symtomatologin hos dessa patienter.

Patienter ska övervakas för tecken och symtom på parkinsonism som kan ha fördröjd debut och behandlas med stödjande vård.

Guillain-Barrés syndrom
Guillain-Barrés syndrom (GBS) har rapporterats efter behandling med CARVYKTI. Rapporterade symtom inkluderar de som överensstämmer med Miller-Fishers variant av GBS, motorisk svaghet, talstörningar och polyradikuloneurit (se avsnitt 4.8).

Patienter ska övervakas för GBS. Patienter med perifer neuropati ska utvärderas för GBS. Behandling med intravenöst immunglobulin (IVIG) och eskalering till plasmaferes ska övervägas, beroende på toxisk svårighetsgrad.

Perifer neuropati
Uppkomst av perifer neuropati, inklusive sensorisk, motorisk eller sensomotorisk, har rapporterats i studier med CARVYKTI.

Patienter ska övervakas för tecken och symtom på perifera neuropatier. Kortvarig behandling med systemiska kortikosteroider ska övervägas, beroende på svårighetsgrad och försämring av tecken och symtom.

Kranialnervspareser
Uppkomst av kranialnervspares i 7:e, 3:e, 5:e och 6:e kranialnerven, av vilka vissa var bilaterala, försämring av kranialnervspares efter förbättring, och uppkomst av perifer neuropati hos patienter med kranialnervspares har rapporterats i studier med CARVYKTI.

Patienter ska övervakas för tecken och symtom på kranialnervspareser. Behandling med kortvariga systemiska kortikosteroider ska övervägas, beroende på svårighetsgrad och försämring av tecken och symtom.

Långvariga och återkommande cytopenier
Patienterna kan uppvisa cytopenier under flera veckor efter lymfocytreducerande kemoterapi och infusion av CARVYKTI och ska behandlas enligt lokala riktlinjer. I prövningar med CARVYKTI hade nästan alla patienter en eller flera cytopenibiverkningar av grad 3 eller 4. De flesta patienter hade en mediantid på mindre än två veckor från infusion till första debut av cytopeni av grad 3 eller 4 och de flesta patienter hade återgått till grad 2 eller lägre vid dag 30 (se avsnitt 4.8).

Antalet blodkroppar ska kontrolleras före och efter infusion av CARVYKTI. Vid trombocytopeni ska stödjande vård med transfusioner övervägas. Långvarig neutropeni har associerats med ökad infektionsrisk. Myeloida tillväxtfaktorer, särskilt GM-CSF, har potential att försämra CRS-symtom och rekommenderas inte under de första 3 veckorna efter behandling med CARVYKTI eller förrän CRS har gått tillbaka.

Allvarliga infektioner och febril neutropeni
Allvarliga infektioner, inklusive livshotande eller dödliga infektioner, uppkom hos patienter efter infusion av CARVYKTI (se avsnitt 4.8).
Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på infektion före och under behandling med CARVYKTI och behandlas på lämpligt sätt. Profylaktiska antimikrobiella medel ska administreras enligt lokala riktlinjer. Det är känt att infektioner komplicerar förloppet och behandlingen av samtidig CRS. Patienter med kliniskt signifikant aktiv infektion ska inte sättas in på behandling med CARVYKTI förrän infektionen är under kontroll.

Vid febril neutropeni ska infektion utvärderas och behandlas på lämpligt sätt med bredspektrumantibiotika, vätskor och annan stödjande vård enligt medicinsk praxis.

Patienter behandlade med CARVYKTI kan löpa ökad risk för svåra/dödliga covid-19-infektioner. Patienter ska informeras om vikten av förebyggande åtgärder.

Virusreaktivering
Reaktivering av HBV, som i vissa fall leder till fulminant hepatit, leversvikt och dödsfall, kan uppkomma hos patienter behandlade med läkemedel som är riktade mot B-celler.

Det finns i nuläget ingen erfarenhet av tillverkning av CARVYKTI för patienter som testat positivt för hiv, aktiv HBV eller aktiv HCV. Screening för HBV, HCV och hiv eller andra infektiösa agens måste utföras före insamling av celler för tillverkning (se avsnitt 4.2).

Hypogammaglobulinemi
Hypogammaglobulinemi kan uppkomma hos patienter som får CARVYKTI.

Immunglobulinnivåer ska kontrolleras efter behandling med CARVYKTI. IVIG bör administreras vid IgG < 400 mg/dl. Behandla enligt standardriktlinjer, inklusive antibiotika eller antiviral profylax och kontroll av infektion.

Immunmedierad enterokolit
Patienter kan utveckla immunmedierad enterokolit, som kan uppträda flera månader efter infusion med CARVYKTI. Vissa fall kan vara refraktära mot behandling med kortikosteroider, och andra behandlingsalternativ kan vara relevanta att överväga. Det har förekommit fall av gastrointestinal perforation, inklusive dödsfall.

Sekundära maligniteter, inklusive av myeloiskt och T-cellsursprung
Patienter behandlade med CARVYKTI kan utveckla sekundära maligniteter. T-cellsmaligniteter har rapporterats efter behandling av hematologiska maligniteter med BCMA- eller CD19-riktad CAR-T-cellterapi, inklusive CARVYKTI. T-cellsmaligniteter, inklusive CAR-positiva maligniteter, har rapporterats inom veckor och upp till flera år efter administrering av CD19- eller BCMA-riktad CAR-T-cellterapi. Det har förekommit dödlig utgång.

Patienter ska kontrolleras hela livet för sekundära maligniteter. Om en sekundär malignitet uppkommer ska företaget kontaktas för instruktioner om de patientprover som ska tas för testning.

Myelodysplastiskt syndrom (MDS) och akut myeloisk leukemi (AML), inklusive fall med dödlig utgång, har uppkommit hos patienter efter infusion av CARVYKTI (se avsnitt 4.8).

Påverkan på virologiska tester
På grund av att begränsade och korta sekvenser av genetisk information är identiska mellan den lentivirala vektor som används för att skapa CARVYKTI och hiv, så kan vissa nukleinsyratester (NAT) för hiv ge ett falskt positivt resultat.

Donation av blod, organ, vävnad och celler
Patienter som behandlats med CARVYKTI ska inte donera blod, organ, vävnad och celler för transplantation. Denna information finns på patientinformationskortet som ska ges till patienten.

Överkänslighet
Allergiska reaktioner kan uppkomma vid infusion av CARVYKTI. Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, kan orsakas av dimetylsulfoxid (DMSO) eller rester av kanamycin i CARVYKTI. Patienter ska övervakas noggrant under 2 timmar efter infusion för tecken eller symtom på svår reaktion. Behandla omedelbart och hantera patienterna på lämpligt sätt baserat på överkänslighetsreaktionens svårighetsgrad.

Långtidsuppföljning
Patienter förväntas delta och följas upp i en registerstudie för bättre förståelse av den långsiktiga säkerheten och effekten för CARVYKTI.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktionsstudier har utförts med CARVYKTI.

Samtidig administrering av preparat som är kända för att hämma T-cellsfunktionen har inte studerats formellt. Samtidig administrering av preparat som är kända för att stimulera T-cellsfunktionen har inte studerats och effekterna är okända.

En del patienter i de kliniska studierna av CARVYKTI krävde tocilizumab, kortikosteroider och anakinra för behandling av CRS. CARVYKTI fortsätter expandera och består efter administrering av tocilizumab. I studie MMY2001 hade patienter behandlade med tocilizumab (n = 68) 81 % respektive 72 % högre C_{max} och $AUC_{0\text{-}28d}$ för CARVYKTI jämfört med patienter (n = 29) som inte fick tocilizumab. Patienter som fick kortikosteroider (n = 28) hade 75 % respektive 112 % högre C_{max} och $AUC_{0\text{-}28d}$ jämfört med patienter som inte fick kortikosteroider (n = 69). Dessutom hade patienter som

fick anakinra (n = 20) 41 % respektive 72 % högre C_{max} och AUC_{0-28d} jämfört med patienter som inte fick anakinra (n = 77). I studie MMY3002 överensstämde resultaten relaterade till tocilizumab och kortikosteroid med studie MMY2001.

Levande vacciner
Säkerheten vid immunisering med levande virusvacciner under eller efter behandling med CARVYKTI har inte studerats. Som försiktighetsåtgärd rekommenderas ingen vaccination med levande virusvacciner i minst 6 veckor före start av lymfocytreducerande kemoterapi, under CARVYKTI-behandling och fram till immunologisk återhämtning efter behandling med CARVYKTI.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel för män och kvinnor
Graviditetsstatus hos fertila kvinnor ska bekräftas innan behandling med CARVYKTI påbörjas. Exponeringsdata är otillräckliga för att lämna en rekommendation avseende hur länge preventivmedel ska användas efter behandling med CARVYKTI.

I kliniska studier fick kvinnliga fertila patienter rådet att använda en mycket effektiv preventivmetod och manliga patienter med en fertil partner eller vars partner var gravid instruerades att använda en barriärmetod upp till ett år efter att patienten fått behandling med CARVYKTI.

Se produktresumén för lymfocytreducerande kemoterapi för information om behovet av preventivmedel hos patienter som får lymfocytreducerande kemoterapi.

Graviditet
Det finns inga data från användningen av CARVYKTI hos gravida kvinnor. Inga reproduktions- och utvecklingstoxicitetsstudier har utförts på djur med CARVYKTI. Det är okänt om CARVYKTI har potential att överföras till fostret och orsaka fetal toxicitet.

CARVYKTI rekommenderas därför inte till gravida kvinnor eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Gravida kvinnor ska informeras om att det kan finnas risker för fostret. Graviditet efter behandling med CARVYKTI ska diskuteras med behandlande läkare.

Gravida kvinnor som har fått CARVYKTI kan få hypogammaglobulinemi. Bedömning av immunglobulinnivåer hos nyfödda barn till mödrar som behandlats med CARVYKTI ska övervägas.

Amning
Det är okänt om CARVYKTI utsöndras i bröstmjölk. Kvinnor som ammar ska informeras om den eventuella risken för barn som ammas.
Efter administrering av CARVYKTI ska beslutet att överväga amning diskuteras med behandlande läkare.

Fertilitet
Det finns inga data om effekten av CARVYKTI på fertilitet. Effekter av CARVYKTI på manlig och kvinnlig fertilitet har inte utvärderats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

CARVYKTI har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.
På grund av risken för neurologiska händelser löper patienter som får CARVYKTI risk för förändrad eller nedsatt medvetandegrad eller koordination under 8 veckor efter infusion av CARVYKTI (se avsnitt 4.4). Patienter ska rådas att avstå från att köra bil eller ägna sig åt riskfyllda yrken eller aktiviteter såsom att använda tunga eller eventuellt farliga maskiner under den här initiala perioden och vid händelse av ny debut av neurologiska symtom.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
Säkerheten för CARVYKTI utvärderades hos 396 vuxna patienter med multipelt myelom som fick infusion av CARVYKTI i tre öppna kliniska studier: Studie MMY2001 (n = 106), som inkluderade patienter från den huvudsakliga fas 1b/2-kohorten (USA; n = 97) och ytterligare en kohort (Japan; n = 9), fas 2-studie MMY2003 (n = 94) och fas 3-studie MMY3002 (n = 196). Patienter som har genomfört studie MMY2001, MMY2003 eller MMY3002 är kvalificerade för inskrivning i en separat långvarig uppföljningsstudie (MMY4002).

De vanligaste biverkningarna av CARVYKTI (≥ 20 %) var neutropeni (90 %), feber (85 %), CRS (83 %) trombocytopeni (60 %), anemi (60 %), musuloskeletal smärta (40 %), lymfopeni (38 %), trötthet (35 %), leukopeni (34 %), hypotension (34 %), hypogammaglobulinemi (33 %), diarré (32 %), övre luftvägsinfektion (32 %), förhöjda transaminaser (26 %), huvudvärk (25 %), illamående (23 %) och hosta (22 %).

Allvarliga biverkningar uppkom hos 44 % av patienterna. Allvarliga biverkningar som rapporterades hos ≥ 2 % av patienterna var CRS (11 %), pneumoni (9 %), sepsis (5 %), virusinfektion (5 %), neutropeni (4 %), kranialnervspareser (4 %), ICANS (4 %), encefalopati (3 %), övre luftvägsinfektion (3 %), bakteriella infektioner (2 %), gastroenterit (2 %), febril neutropeni (2 %), trombocytopeni (2 %), hemofagocyterande lymfohistiocytos (2 %), motorisk dysfunktion (2 %), dyspné (2 %), diarré (2 %) och njursvikt (2 %).

De vanligaste (≥ 5 %) icke-hematologiska biverkningarna av grad ≥ 3 var förhöjda transaminer (11 %), pneumoni (11 %), febril neutropeni (8 %), sepsis (7 %), feber (7 %), ökning av gamma-glutamyltransferas (6 %), hypotension (6 %), bakteriell infektion (5 %) och hypogammaglobulinemi (5 %).

De vanligaste (≥ 20 %) hematologiska avvikelserna av grad ≥ 3 var neutropeni (89 %), trombocytopeni (45 %), anemi (44 %), lymfopeni (36 %) och leukopeni (33 %).

Tabell över biverkningar
I tabell 4 sammanfattas de biverkningar som uppkom hos patienter som fick CARVYKTI.
Inom varje organsystem är biverkningarna rangordnade efter frekvens. Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningar, om relevant, i fallande allvarlighetsgrad. Följande kriterier har använts: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 4: Biverkningar hos patienter med multipelt myelom som fått behandling med CARVYKTI

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning	Incidens (%)	
			Alla grader	Grad ≥ 3
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Bakteriell infektion[*#]	14	5
		Övre luftvägsinfektion[*]	32	2
		Virusinfektion[*]	19	4
		Pneumoni[*#]	14	11
	Vanliga	Sepsis[1#]	9	7
		Gastroenterit[2]	6	1
		Urinvägsinfektion[3]	5	2
		Svampinfektion[*]	3	< 1
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	Vanliga	Sekundär malignitet av myeloiskt ursprung[#]	4	4
	Mindre vanliga	Sekundär malignitet av T-cellsursprung	1	1

Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Neutropeni[*]	90	89
		Trombocytopeni	60	45
		Anemi[4]	60	44
		Leukopeni	34	33
		Lymfopeni	38	36
		Koagulopati[5]	12	3
	Vanliga	Febril neutropeni	8	8
		Lymfocytos	3	1
Immunsystemet	Mycket vanliga	Hypogammaglobulinemi[*]	33	5
		Cytokinfrisättningssyndrom[#]	83	4
	Vanliga	Hemofagocyterande lymfohistiocytos[#]	3	2
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hypokalcemi	16	3
		Hypofosfatemi	17	4
		Nedsatt aptit	16	1
		Hypokalemi	17	2
		Hypoalbuminemi	11	< 1
		Hyponatremi	10	2
		Hypomagnesemi	12	< 1
		Hyperferritinemi[6]	10	2
Psykiatriska tillstånd	Vanliga	Delirium[7]	3	< 1
		Personlighetsförändringar[8]	3	1
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Encefalopati[9#]	14	3
		ICANS (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*)[#]	11	2
		Motorisk dysfunktion[10]	13	2
		Yrsel[*]	13	1
		Huvudvärk	25	0
		Sömnbesvär[11]	10	1
	Vanliga	Afasi[12]	5	< 1
		Kranialnervspareser[13]	7	1
		Pares[14]	1	< 1
		Ataxi[15]	4	< 1
		Tremor[*]	5	< 1
		Neurotoxicitet[#]	1	1
		Perifer neuropati[16]	7	1
	Mindre vanliga	Guillan Barrés syndrom	< 1	< 1
Hjärtat	Mycket vanliga	Takykardi[*]	14	1
	Vanliga	Hjärtarytmier[17]	4	2
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypotension[*]	34	6
		Hypertension	11	4
		Blödning[18#]	11	2
	Vanliga	Trombos[*]	4	1
		Kapillärläckagesyndrom	1	0
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hypoxi[*]	13	4

		Dyspné[19#]	14	3
		Hosta*	22	0
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré[20]	32	3
		Illamående	23	< 1
		Kräkningar	12	0
		Förstoppning	15	0
	Vanliga	Buksmärta*	9	0
		Immunmedierad enterokolit		
Lever och gallvägar	Vanliga	Hyperbilirubinemi	3	1
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag*	9	0
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta*	40	3
Njurar och urinvägar	Vanliga	Njursvikt[21]	7	4
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Feber	85	7
		Trötthet*	35	4
		Frossa	15	0
		Ödem[22]	16	1
		Smärta*	11	1
Undersökningar och provtagningar	Mycket vanliga	Förhöjda transaminaser*	26	11
		Ökning av gamma-glutamyltransferas	10	6
	Vanliga	Ökning av C-reaktivt protein	7	1
		Ökning av alkaliskt fosfatas i blod	8	3

Biverkningar har rapporterats med MedDRA version 26.1

[#] Omfattar dödliga utfall.

[*] Baserat på gruppterm.

[1] Sepsis inklusive bakteriemi, bakteriell sepsis, candida sepsis, anordningsrelaterad bakteriemi, enterokockbakteriemi, enterokocksepsis, haemophilus sepsis, neutropen sepsis, psedudomonasbakteriemi, pseudomon sepsis, sepsis, septisk chock, stafylokockbakteriemi, sepsis orsakad av streptokocker, systemisk candida och urosepsis.

[2] Gastroenterit inkluderar bakteriell enterokolit, infektiös enterokolit, viral enterokolit, enterovirusinfektion, gastroenterit, kryptosporidial gastroenterit, rotavirus gastroenterit, salmonella gastroenterit, viral gastroenterit, gastroenterit orsakad av Escherichia coli, gastrointestinal infektion och infektion i tjocktarmen.

[3] Urinvägsinfektion inkluderar cystit, escherichia-urinvägsinfektion, urinvägsinfektion, bakteriell urinvägsinfektion och viral urinvägsinfektion.

[4] Anemi inkluderar anemi, hypokrom anemi, järnbristanemi och blekhet.

[5] Koagulopati inkluderar förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, minskad fibrinogenhalt i blodet, onormal koagulationstest, förlängd koagulationstid, koagulopati, disseminerad intravasal koagulation, hypofibrinogenemi, ökad *International Normalised Ratio (INR)*, ökad protrombinnivå och förlängd protrombintid.

[6] Hyperferritinemi inkluderar hyperferritinemi och förhöjt serumferritin.

[7] Delirium inkluderar agitation, delirium, desorientering, eufori, hallucination, irritabilitet och rastlöshet.

[8] Personlighetsförändringar inkluderar affektiv labilitet, apati, flacka affekter, likgiltighet, personlighetsförändring och återhållet ansiktsuttryck.

[9] Encefalopati inkluderar amnesi, bradyfreni, kognitiv sjukdom, förvirringstillstånd, nedsatt medvetandegrad, uppmärksamhetsstörning, encefalopati, letargi, minnesnedsättning, mental nedsättning, förändring av mental status, psykomotorisk retardation och långsam respons på stimuli.

[10] Motorisk dysfunktion inkluderar agrafi, bradykinesi, kugghjulsstelhet, onormal koordination, dysgrafi, extrapyramidal sjukdom, ögonlocksptos, mikrografi, motorisk dysfunktion, muskelstelhet, muskelspasmer, muskelspänning, muskelsvaghet, myoklonus, parkinsonism, onormal kroppsställning och stereotypism.

[11] Sömnstörningar inkluderar hypersomni, insomni, sömnstörningar och somnolens.

[12] Afasi inkluderar afasi, dysartri, långsamt tal och talstörningar.

[13] Kranialnervspareser inkluderar Bells pares, kranialnervspares, ansiktsnervssjukdom, ansiktsförlamning, ansiktspares, nerv III-förlamning, trigeminal pares och nerv VI-förlamning.

[14] Pares inkluderar pares, hemipares och peronealnervspares.

[15] Ataxi inkluderar ataxi, balansstörningar, dysmetri och gångrubbningar.

[16] Perifer neuropati inkluderar perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, perifer sensomotorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati och polyneuropati.

[17] Hjärtarytmier inkluderar förmaksflimmer, förmaksfladder, fullständigt atrioventrikulärt block, atrioventrikulärt block av andra graden, supraventrikulär takykardi, ventrikulära extrasystolier och ventrikulär takykardi.

[18] Blödning inkluderar blödning vid kateterns införingsställe, hjärnblödning, konjunktivalblödning, kontusion, epistaxis, ögonkontusion, gastrointestinal blödning, hematemes, hematochezia, hematom, hematuri, hemoptysis, hematom vid infusionsställe, blödning i nedre mag-tarmkanalen, oral kontusion, blödning efter ingrepp, pulmonell blödning, retinablödning, retroperitoneal blödning, subaraknoidalblödning och subdural haematom.

[19] Dyspné inkluderar akut andningssvikt, dyspné, ansträngningsdyspné, andningssvikt, takypné och väsande andning.

[20] Diarré inkluderar kolit och diarré.

[21] Njursvikt inkluderar akut njurskada, ökat blodkreatininvärde, kronisk njursjukdom, njursvikt och nedsatt njurfunktion.

[22] Ödem inkluderar ansiktsödem, vätskeretention, generaliserat ödem, hypervolemi, lokaliserat ödem, ödem, perifert ödem, palatalt ödem, periorbitalt ödem, perifer svullnad, lungstas, lungödem, pungödem och svullen tunga.

Av de 196 patienterna i studie MMY3002, progredierade 20 patienter med högre risk för sjukdom tidigt och snabbt vid överbryggande behandling före infusion med CARVYKTI och fick CARVYKTI som efterföljande behandling (se avsnitt 5.1). Hos en av dessa patienter (5 %) rapporterades rörelse och neurokognitiv toxicitet som var lindrig i svårighetsgrad (grad 1 eller 2). CRS rapporterades i en högre frekvens för grad 3 och grad 4 (25 %), inklusive händelser av CRS komplicerade av HLH (10 %) eller DIC (10 %). ICANS rapporterades med en högre frekvens (35 %) och svårighetsgrad (10 %) för grad 3. Fem patienter avled av dödliga händelser relaterade till CARVYKTI (2 på grund av blödning i samband med HLH eller DIC och 3 på grund av dödliga infektioner).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Cytokinfrisättningssyndrom

CRS rapporterades hos 83 % av patienterna (n = 330); 79 % (n = 314) av patienterna hade CRS-händelser som var av grad 1 eller grad 2, 4 % (n = 15) av patienterna hade CRS-händelser som var av grad 3 eller grad 4 och < 1 % (n = 1) av patienterna hade CRS-händelser som var av grad 5. Nittioåtta procent av patienterna (n = 324) återhämtade sig från CRS. Varaktigheten för CRS var

≤ 18 dagar för alla utom en patient, som hade CRS som varade i 97 dagar och komplicerades av sekundär HLH med efterföljande dödligt utfall. De vanligaste (≥ 10 %) tecknen eller symtomen som associerades med CRS inkluderade feber (82 %), hypotension (28 %), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) (12 %) och hypoxi (10 %). Se avsnitt 4.4 för information om övervakning och behandling.

Neurologisk toxicitet
Neurologisk toxicitet uppkom hos 23 % av patienterna (n = 90); 6 % (n = 22) av patienterna hade neurologisk toxicitet som var av grad 3 eller grad 4 och 1 % (n = 3) av patienterna hade neurologisk toxicitet som var av grad 5 (en på grund av ICANS, en på grund av neurologisk toxicitet med pågående parkinsonism och en på grund av encefalopati). Dessutom hade elva patienter dödlig utgång med pågående neurologisk toxicitet vid tidpunkten för dödsfallet; åtta dödsfall berodde på infektion (inklusive två dödsfall hos patienter med pågående tecken och symtom på parkinsonism, vilket diskuteras nedan) och ett dödsfall vardera berodde på andningssvikt, kardio-respiratoriskt stillestånd och intraparenkymal blödning. Se avsnitt 4.4 för information om övervakning och behandling.

Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS)
I sammanslagna studier (n = 396) uppkom ICANS hos 11 % av patienterna (n = 45), där 2 % (n = 8) upplevde ICANS av grad 3 eller 4 och < 1 % (n = 1) ICANS av grad 5. Symtomen inkluderade afasi, långsamt tal, dysgrafi, encefalopati, nedsatt medvetandegrad och förvirringstillstånd. Mediantiden från infusion av CARVYKTI till första debut av ICANS var 8 dagar (intervall: 2 till 15 dagar, förutom för 1 patient med debut efter 26 dagar) och mediandurationen var 3 dagar (intervall: 1 till 29 dagar, förutom för 1 patient som hade en efterföljande dödlig utgång efter 40 dagar).

Rörelse och neurokognitiv toxicitet med tecken och symtom på parkinsonism
Av de 89 patienterna i de sammanslagna studierna (n = 396) som upplevde någon neurotoxicitet, hade nio manliga patienter neurologisk toxicitet med flera tecken och symtom på parkinsonism, distinkt från ICANS. De maximala toxicitetsgraderna för parkinsonism var: grad 1 (n = 1), grad 2 (n = 2), grad 3 (n = 6). Mediandebut för parkinsonism var 38,0 dagar (intervall: 14 till 914 dagar) från infusion av CARVYKTI. En patient (grad 3) dog av neurologisk toxicitet med pågående parkinsonism 247 dagar efter administrering av CARVYKTI, och två patienter (grad 2 och grad 3) med pågående parkinsonism dog av infektiösa orsaker 162 och 119 dagar efter administrering av CARVYKTI. En patient återhämtade sig (grad 3). Hos de kvarvarande 5 patienterna pågick symtomen på parkinsonism upp till 996 dagar efter administrering av CARVYKTI. Alla 9 patienter hade en anamnes på tidigare CRS (n = 1 grad 1; n = 6 grad 2; n = 1 grad 3; n = 1 grad 4) medan 6 av 9 patienter hade tidigare ICANS (n = 5 grad 1; n = 1 grad 3).

Guillain-Barrés syndrom
I de sammanslagna studierna (n = 396) rapporterades en patient ha GBS efter behandling med CARVYKTI. Även om GBS-symtomen förbättrades efter behandling med steroider och IVIG dog patienten 139 dagar efter administrering av CARVYKTI på grund av encefalopati efter gastroenterit med pågående GBS-symtom.

Perifer neuropati
I de sammanslagna studierna (n = 396) utvecklade 28 patienter perifer neuropati som visade sig som sensoriska, motoriska eller sensomotoriska neuropatier. Mediantid till debut av symtom var 58 dagar (intervall: 1 till 914 dagar) och medianduration för perifera neuropatier var 142 dagar (intervall: 1 till 1 062 dagar) inklusive de med pågående neuropati. Av dessa 28 patienter upplevde 5 neuropati av grad 3 eller grad 4 (vilken gick tillbaka hos 1 patient utan någon rapporterad behandling och var pågående hos de andra 4 patienterna, inklusive en patient som förbättrades efter behandling med dexametason). Hos de resterande 23 patienterna med perifer neuropati av ≤ grad 2 gick perifer neuropati tillbaka utan behandling hos 7 patienter och efter behandling med duloxetin hos 3 patienter, och pågick hos övriga 9 patienter.

Kranialnervspareser
I de sammanslagna studierna (n = 396) upplevde 27 patienter kranialnervspareser. Mediantid till debut var 22 dagar (intervall: 17 till 101 dagar) efter infusion av CARVYKTI, och mediantid tills de gick tillbaka var 61 dagar (intervall: 1 till 443 dagar) efter symtomdebut.

Långvariga och återkommande cytopenier
Cytopenier av grad 3 eller 4 dag 1 efter dosering som inte hade gått tillbaka till grad 2 eller lägre vid dag 30 efter infusion av CARVYKTI inkluderade trombocytopeni (33 %), neutropeni (28 %), lymfopeni (25 %) och anemi (3 %). Dag 60 efter infusion av CARVYKTI hade 23 %, 21 %, 7 % och 4 % av patienterna lymfopeni, neutropeni, anemi respektive trombocytopeni av grad 3 eller 4, efter initial återhämtning av cytopeni av grad 3 eller 4.

I tabell 5 listas incidenser av cytopeni av grad 3 eller grad 4 efter dosering som inte hade gått tillbaka till grad 2 eller lägre vid dag 30 respektive dag 60.

Tabell 5: Incidens av långvariga och återkommande cytopenier efter behandling med CARVYKTI (n = 396)

	Grad 3/4 (%) efter dosering dag 1	**Initial grad 3/4 (%) som inte återgått[a] till ≤ grad 2 vid dag 30**	**Initial grad 3/4 (%) som inte återgått[a] till ≤ grad 2 vid dag 60**	**Uppkomst av grad 3/4 (%) > dag 60 (efter initial återhämtning[a] av grad 3/4)**
Trombocytopeni	191 (48 %)	132 (33 %)	76 (19 %)	14 (4 %)
Neutropeni	381 (96 %)	111 (28 %)	44 (11 %)	81 (21 %)
Lymfopeni	394 (99 %)	97 (25 %)	45 (11 %)	91 (23 %)
Anemi	184 (47 %)	10 (3 %)	10 (3 %)	26 (7 %)

[a] Laboratorieresultatet med toxicitet av högsta graden används för en kalenderdag. Definition av återhämtning: måste ha 2 resultat i rad av grad ≤ 2 olika dagar under återhämtningsperioden ≤ 10 dagar.
Anm: Laboratorieresultat bedömda efter dag 1 till dag 100 för MMY2001 och MMY2003 eller dag 112 för MMY3002 eller början av efterföljande behandling, beroende på vilket som inträffar först, är inkluderade i analysen.
Trombocytopeni: Grad 3/4 – trombocytantal < 50 000 celler/µl.
Neutropeni: Grad 3/4 – neutrofilantal < 1 000 celler/µl.
Lymfopeni: Grad 3/4 – lymfocytantal < $0,5 \times 10^9$ celler/l.
Anemi: grad 3 – hemoglobin < 8 g/dl. Grad 4 inte definierad genom laboratorievärden enligt NCI-CTCAE v5.
Procenttalen är baserade på antal behandlade patienter.

Allvarliga infektioner
Infektioner uppkom hos 54 % av patienterna (n = 213). 18 % av patienterna (n = 73) fick infektioner av grad 3 eller grad 4 och dödliga infektioner (COVID 19-pneumoni, pneumoni, sepsis, *Clostridium difficile*-kolit, septisk chock, bronkopulmonell aspergillos, pseudomonal sepsis, neutropen sepsis och lungabscess) uppkom hos 4 % av patienterna (n = 17). De vanligaste rapporterade infektionerna (≥ 2 %) av grad 3 eller högre var pneumoni, COVID 19-pneumoni och sepsis. Febril neutropeni observerades hos 6 % av patienterna, varav 2 % upplevde allvarlig febril neutropeni.
Se avsnitt 4.4 för information om övervakning och behandling.

Hypogammaglobulinemi
I de sammanslagna studierna (n = 396) uppkom hypogammaglobulinemi hos 34 % av patienterna, varav 5 % av patienterna upplevde hypogammaglobulinemi av grad 3. Laboratorienivåerna av IgG föll till under 500 mg/dl efter infusion hos 91 % (360/396) av patienterna behandlade med CARVYKTI. Hypogammaglobulinemi antingen som en biverkning eller som ett laboratorievärde av IgG under 500 mg/dl uppkom hos 92 % (364/396) av patienterna efter infusion. Femtioåtta procent av patienterna fick IVIG efter CARVYKTI för antingen en biverkning eller som profylax. Se avsnitt 4.4 för information om övervakning och behandling.

Immunogenicitet
Immunogeniciteten för CARVYKTI har utvärderats med en validerad analys för detektion av bindande antikroppar mot CARVYKTI före dosering och vid flera tidpunkter efter infusion. I de sammanslagna studierna (n = 363) var 23 % (83/363) av patienter med lämpliga prover positiva för behandlingsuppkomna antikroppar mot CAR. Det fanns inga tydliga bevis på att de antikroppar som observerats mot CAR påverkar kinetiken för CARVYKTI med avseende på initial expansion och persistens, effekt eller säkerhet.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det finns inga data om tecken eller följdtillstånd av överdosering av CARVYKTI.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XL05

Verkningsmekanism
CARVYKTI är en genetiskt modifierad autolog T-cellsimmunterapi riktad mot BCMA som innebär att patientens egna T-celler omprogrammeras med en transgen som kodar för en chimär antigenreceptor (CAR) som identifierar och eliminerar celler som uttrycker BCMA. BCMA uttrycks primärt på cellytan hos B-celler vid multipelt myelom samt på B-celler i sent stadium och plasmaceller. CAR-proteinet hos CARVYKTI har två enkeldomänantikroppar riktade mot BCMA som är utformade för att ge hög aviditet mot human BCMA, en 4-1BB kostimulerande domän och en CD3-zeta (CD3ζ)-signalerande cytoplasmatiskt domän. Vid bindning till celler som uttrycker BCMA främjar CAR-proteinet T-cellernas aktivering, expansion och eliminering av målceller.

Farmakodynamisk effekt
In vitro-experiment med samodlingar visade att ciltakabtagen-autoleucel-medierad cytotoxicitet och cytokinfrisättning (interferon-gamma, [IFN-γ], tumörnekrosfaktor alfa [TNF-α], interleukin [IL]-2) var BCMA-beroende.

Klinisk effekt och säkerhet

CARTITUDE-1 (studie MMY2001)
MMY2001 var en öppen, enarmad, multicenterstudie i fas 1b/2 som utvärderade effekt och säkerhet av CARVYKTI hos vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, som hade fått minst 3 tidigare behandlingslinjer mot myelom, inklusive en proteasomhämmare, ett immunmodulerande läkemedel och en anti-CD38-antikropp och som hade sjukdomsprogression vid eller inom 12 månader efter den senaste regimen. Patienter med känd aktiv eller tidigare anamnes på signifikant sjukdom i centrala nervsystemet (CNS) inklusive multipelt myelom i CNS, patienter som tidigare exponerats för andra anti-BCMA-behandlingar, allogen stamcellstransplantation inom 6 månader före aferes eller pågående behandling med immunhämmande medel, kreatininclearance < 40 ml/min, absolut lymfocytkoncentration < 300/µl, levertransaminaser > 3 gånger den övre normalgränsen, kardiell ejektionsfraktion < 45 % eller med aktiv allvarlig infektion exkluderades från studien.

Totalt genomgick 113 patienter leukaferes. CARVYKTI tillverkades för alla patienter. Sexton patienter behandlades inte med CARVYKTI (n = 12 efter leukaferes och n = 4 efter lymfodepleterande behandling), antingen på grund av att patienten drog sig ur studien (n = 5), progressiv sjukdom (n = 2) eller död (n = 9).

Av de 97 patienter som behandlades, var mediantiden från dagen efter mottagandet av leukaferesmaterialet på tillverkningsstället till frisläppning av läkemedlet för infusion 29 dagar (intervall: 23 till 64 dagar) och mediantiden från initial leukaferes till infusion av CARVYKTI var 47 dagar (intervall: 41 till 167 dagar).

Efter leukaferes och före administrering av CARVYKTI fick 73 av de 97 patienterna (75 %) överbryggande behandling. De vanligaste läkemedlen som användes som överbryggande behandling (≥ 20 % av patienterna) inkluderade dexametason: 62 patienter (63,9 %), bortezomib: 26 patienter (26,8 %), cyklofosfamid: 22 patienter (22,7 %) och pomalidomid: 21 patienter (21,6 %).

CARVYKTI administrerades som en intravenös engångsinfusion 5 till 7 dagar efter start av en lymfocytreducerande kemoterapi (cyklofosfamid 300 mg/m^2 intravenöst dagligen och fludarabin 30 mg/m^2 intravenöst dagligen under 3 dagar). Nittiosju patienter fick CARVYKTI vid en mediandos på 0,71 × 10^6 CAR-positiva viabla T-celler/kg (intervall: 0,51 till 0,95 × 10^6 celler/kg). Alla patienter lades in på sjukhus för infusion av CARVYKTI och fick ligga kvar minst 10 dagar därefter.

Tabell 6: Sammanfattning av patientdemografi och egenskaper vid *baseline*

Analysset	**Alla behandlade (n = 97)**	**Alla som genomgått leukaferes (n = 113)**
Ålder (år)		
Kategori n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65 - 75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Median (intervall)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)
Kön		
Män n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Kvinnor n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Etnicitet		
Ursprungsamerikan eller infödd alaskier	1 (1)	1 (1)
Asiat	1 (1)	1 (1)
Svart eller afroamerikan	17 (17,5)	17 (15)
Infödd hawaiian eller annan stillahavsbo	1 (1)	1 (1)
Vit	69 (71)	83 (73,5)
Flera	0	0
Ej rapporterat	8 (8)	10 (9)
ECOG-poäng före infusion n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
ISS-stadium vid studiens *baseline* n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
Kreatininclearance/eGFR (MDRD) (ml/min/1,73m^2) Median (intervall)	88,44 (41,8; 242,9)	73,61 (36,2; 177,8)
Tid mellan initial multipelt myelom till inskrivning (år) Median (intervall)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
Förekomst av extramedullär plasmacytom n (%)		
Ja	13 (13)	NA[a]
Nej	84 (87)	NA[a]
Cytogen risk vid studiens *baseline* n (%)		
Standardrisk	68 (70)	70 (62)
Hög risk	23 (24)	28 (25)
Del17p	19 (20)	22 (19,5)
T (4;14)	3 (3)	5 (4)
T (14;16)	2 (2)	3 (3)
Okänd	6 (6)	15 (13)

Tumörens BCMA-uttryck (%) Median (intervall)	80 (20; 98)	80 (20; 98)
Antal linjer av tidigare behandlingar för multipelt myelom Median (intervall)	6 (3; 18)	5 (3; 18)
Tidigare behandling med PI+IMiD+anti-CD38-antikroppar n (%)	97 (100)	113 (100)
Tidigare autolog SCT n (%)	87 (90)	99 (88)
Tidigare allogen SCT n (%)	8 (8)	8 (7)
Refraktär någon gång vid tidigare behandling n (%)	97 (100)	113 (100)
Refraktär mot PI+IMiD+anti-CD38-antikroppar n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Refraktär mot den senaste behandlingslinjen n (%)	96 (99)	112 (99)

ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; ISS = *International Staging System*; PI = proteasomhämmare; IMiD = immunmodulerande läkemedel; SCT = stamcellstransplantation; NA = ej tillämpligt.

[a] Plasmacytom bedömdes inte förrän före lymfocyttreducering.

Effektresultaten baserades på total svarsfrekvens som värderats av IRC (oberoende granskningskommitté) med hjälp av IMWG-kriterier (se tabell 7).

Tabell 7: Effektresultat för studie MMY2001

Analysset	**Alla behandlade (n = 97)**	**Alla som genomgått leukaferes (n = 113)**
Total svarsfrekvens (sCR[a] + VGPR + PR) n (%) 95 % KI (%)	95 (97,9) (92,7; 99,7)	95 (84,1) (76,0; 90,3)
Stringent komplett respons (sCR)[a] n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
Mycket bra partiellt svar (VGPR) n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
Partiellt svar (PR) n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
Svarsduration (DOR) (månader)[b] Median (95 % KI)	NE (28,3; NE)	-
DOR om bästa svar är sCR[a] (månader) Median (95 % KI)	NE (28,3; NE)	-
Tid till svar (månader) Median (intervall)	0,95 (0,9; 10,7)	-
Frekvens MRD-negativitet n (%)[c] 95 % KI (%)	56 (57,7) (47,3; 67,7)	56 (49,6) (40,0; 59,1)
MRD-negativa patienter med sCR n (%)[c] 95 % KI (%)	42 (43,3) (33,3; 53,7)	42 (37,2) (28,3; 46,8)

KI = konfidensintervall; MRD = minimal kvarvarande sjukdom; NE = inte skattningsbar.
Anmärkningar: Baserat på en medianuppföljningstid på 28 månader.

[a] Alla kompletta svar var stringenta CRs.

[b] Den beräknade DOR-frekvensen var 60,3 % (95 % KI: 49,6 %; 69,5 %) vid 24 månader och 51,2 % (95 % KI: 39,0 %; 62,1 %) vid 30 månader.

[c] Endast MRD-bedömningar (10^{-5} testtröskel) inom 3 månader efter uppnådd CR/sCR till död/progression/efterföljande behandling (exklusiv) beaktas. Alla kompletta svar var stringenta CRs. Negativ MRD-frekvens [(%) 95 % KI] hos utvärderbara patienter (n = 61) var 91,8 % (81,9 %; 97,3 %).

CARTITUDE-4 (studie MMY3002)

MMY3002 är en fas 3-randomiserad, öppen multicenterstudie som utvärderar effekten av CARVYKTI för behandling av patienter med recidiverande och lenalidomid-refraktärt multipelt myelom, som tidigare fått minst en tidigare behandlingslinje med en proteasomhämmare och ett immunmodulerande medel. Totalt 419 patienter randomiserades till att få antingen en sekvens av aferes, överbryggande behandling, lymfodepletion och CARVYKTI (n = 208) eller standardbehandling som inkluderade läkarens val av daratumumab, pomalidomid och dexametason eller bortezomib, pomalidomid och dexametason (n = 211).

Studien exkluderade patienter med känd aktiv eller tidigare anamnes av påverkan på centrala nervsystemet, kliniska tecken på meningeal påverkan av multipelt myelom, en anamnes av Parkinsons sjukdom eller annan neurodegenerativ sjukdom, tidigare exponering för andra anti-BCMA-behandlingar eller CAR T-cellsterapi riktad mot något antigen, allogen stamcellstransplantation inom 6 månader före aferes eller pågående behandling med immunosuppressiva medel, eller autolog stamcellstransplantation inom 12 veckor före aferes.

Av de 419 patienter som randomiserades (208 till CARVYKTI och 211 till standardbehandling) var 57 % män, 75 % kaukasier, 3 % svarta eller afroamerikaner och 7 % hispanics eller latinos. Medianåldern för patienterna var 61 år (intervall: 28 till 80 år). Patienterna hade i median fått 2 (intervall: 1 till 3) tidigare behandlingslinjer och 85 % av patienterna hade tidigare fått autolog stamcellstransplantation (ASCT). Nittionio procent av patienterna var refraktära mot sin sista tidigare behandlingslinje. Fyrtioåtta procent var refraktära mot en proteasomhämmare (PI) och 100 % var refraktära mot ett immunmodulerande medel.

Alla 208 patienter som randomiserats till CARVYKTI-gruppen genomgick aferes. Efter aferes och före administrering av CARVYKTI fick alla 208 randomiserade patienter överbryggande behandling (standardbehandling) enligt protokoll. Av dessa 208 patienter behandlades 12 inte med CARVYKTI på grund av progressiv sjukdom (n = 10) eller död (n = 2), och 20 progredierade före infusion med CARVYKTI men kunde få CARVYKTI som efterföljande behandling.

Hos de 176 patienter som fick CARVYKTI som studiebehandling var mediantiden från dagen efter mottagandet av aferesmaterial vid tillverkningsanläggningen till frisläppandet av produkten för infusion 44 dagar (intervall: 25 till 127 dagar) och mediantiden från första aferes till CARVYKTI infusion var 79 dagar (intervall: 45 till 246 dagar).

CARVYKTI administrerades som en enkel intravenös infusion 5 till 7 dagar efter starten av en lymfodepleterande kemoterapi (cyklofosfamid 300 mg/m^2 intravenöst dagligen och fludarabin 30 mg/m^2 intravenöst dagligen i 3 dagar) vid en median dos på 0,71 × 10^6 CAR-positiva viabla T-celler/kg (intervall: 0,39 till 1,07 × 10^6 celler/kg).

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) som analyserades baserat på *Intent-to-treat*-analysuppsättning. Efter en medianuppföljning på 15,9 månader var median-PFS 11,8 månader (95 % KI: 9,7; 13,8) för standardbehandlingsgruppen och NE (95 % KI: 22,8; NE) för CARVYKTI-gruppen (hazardkvot: 0,26 [95 % KI: 0,18; 0,38]; p-värde < 0,0001). Den uppskattade frekvensen PFS vid 12 månader var 75,9 % (95 % KI: 69,4 %; 81,1 %) i CARVYKTI-gruppen och 48,6 % (95 % KI: 41,5 %; 55,3 %) i standardbehandlingsgruppen. I CARVYKTI-gruppen har inte den uppskattade medianen för svarsduration (DOR) uppnåtts. I gruppen med standardbehandling var den uppskattade medianen för DOR 16,6 månader (95 % KI: 12,9; NE). Efter en medianuppföljning på 15,9 månader var mediantiden för total överlevnad (OS) NE (95 % KI: NE; NE) för CARVYKTI-gruppen och 26,7 månader (95 % KI: 22,5; NE) för standardbehandlingsgruppen (hazardkvot: 0,78 [95 % KI: 0,50; 1,20]); p-värde = 0,2551).
Av de 176 patienter som fick CARVYKTI som studiebehandling var medianvärdet för progressionsfri överlevnad (PFS) inte uppskattningsbart (95 % KI: inte uppskattningsbart; inte uppskattningsbart) med en 12 månaders PFS på 89,7 %. Den totala svarsfrekvensen (ORR) hos dessa patienter var 99,4 % (95 % KI: 96,9 %; 100,0 %). Andelen CR/sCR var 86,4 % (95 % KI: 80,4 %; 91,1 %).

Uppdaterade effektresultat för MMY3002
Vid den protokollspecificerade andra interimanalysen i studie MMY3002 vid en medianuppföljning på 33,6 månader, nåddes inte median-PFS i CARVYKTI-gruppen. Median-OS nåddes inte i någon av grupperna. En engångsinfusion av CARVYKTI påvisade statistiskt signifikant förbättring av OS för deltagare som behandlades med CARVYKTI vid jämförelse med standardbehandling. PFS-resultaten presenteras i tabell 8 och figur 1. OS-resultaten presenteras i tabell 8 och figur 2.

Tabell 8: Sammanfattning av effektresultat för studie MMY3002 (*Intent-to-treat*-analysuppsättning)

	CARVYKTI (n = 208)	**Standardbehandling (n = 211)**
Progressionsfri överlevnad[a,b]		
Antal händelser, n (%)	89 (42,8)	153 (72,5)
Median, månader [95 % KI][c]	NE [34,5; NE]	11,8 [9,7; 14,0]
Hazardkvot [95 % KI][d]	0,29 [0,22; 0,39]	
Komplett respons eller bättre[b,e], % [95 % KI]	73,1 [66,5; 79,0]	21,8 [16,4; 28,0]
p-värde[f]	< 0,0001	
Total svarsfrekvens (ORR)[b,e], % [95 % KI]	84,6 [79,0; 89,2]	67,3 [60,5; 73,6]
p-värde[f]	< 0,0001	
Frekvens MRD-negativitet[e], % [95 % KI]	60,6 [53,6; 67,3]	15,6 [11,0; 21,3]
p-värde[g]	< 0,0001	
Total överlevnad (OS)[a]		
Antal händelser (%)	50 (24,0 %)	83 (39,3 %)
Antal censurerade (%)	158 (76,0 %)	128 (60,7 %)
Median, månader [95 % KI][c]	NE [NE; NE]	NE [37,75; NE]
Hazardkvot [95 % KI][h]	0,55 [0,39; 0,79]	
p-värde[i]	0,0009	

Teckenförklaring: NE = inte skattningsbar, KI = konfidensintervall.

Anmärkningar: *Intent-to-treat*-analysuppsättningen består av patienter som randomiserades i studien.

[a] Andra interimanalys (brytdatum: 1 maj 2024), med en medianuppföljningstid på 33,6 månader.

[b] Baserat på IMWG (*International Myeloma Working Group*)-konsensus, som bedömts med datoriserad algoritm.

[c] Kaplan-Meier-uppskattning.

[d] Baserat på en stratifierad Cox-proportionell riskmodell, som endast inkluderade PFS-händelser som inträffade mer än 8 veckor efter randomisering. En hazardkvot < 1 indikerar en fördel för CARVYKTI-gruppen. För alla stratifierade analyser baserades stratifieringen på prövarens val (PVd eller DPd), ISS-*staging* (I, II, III) och antal tidigare linjer (1 vs. 2 eller 3) enligt randomisering.

[e] Första analys (brytdatum: 1 november 2022), med en medianuppföljningstid på 15,9 månader.

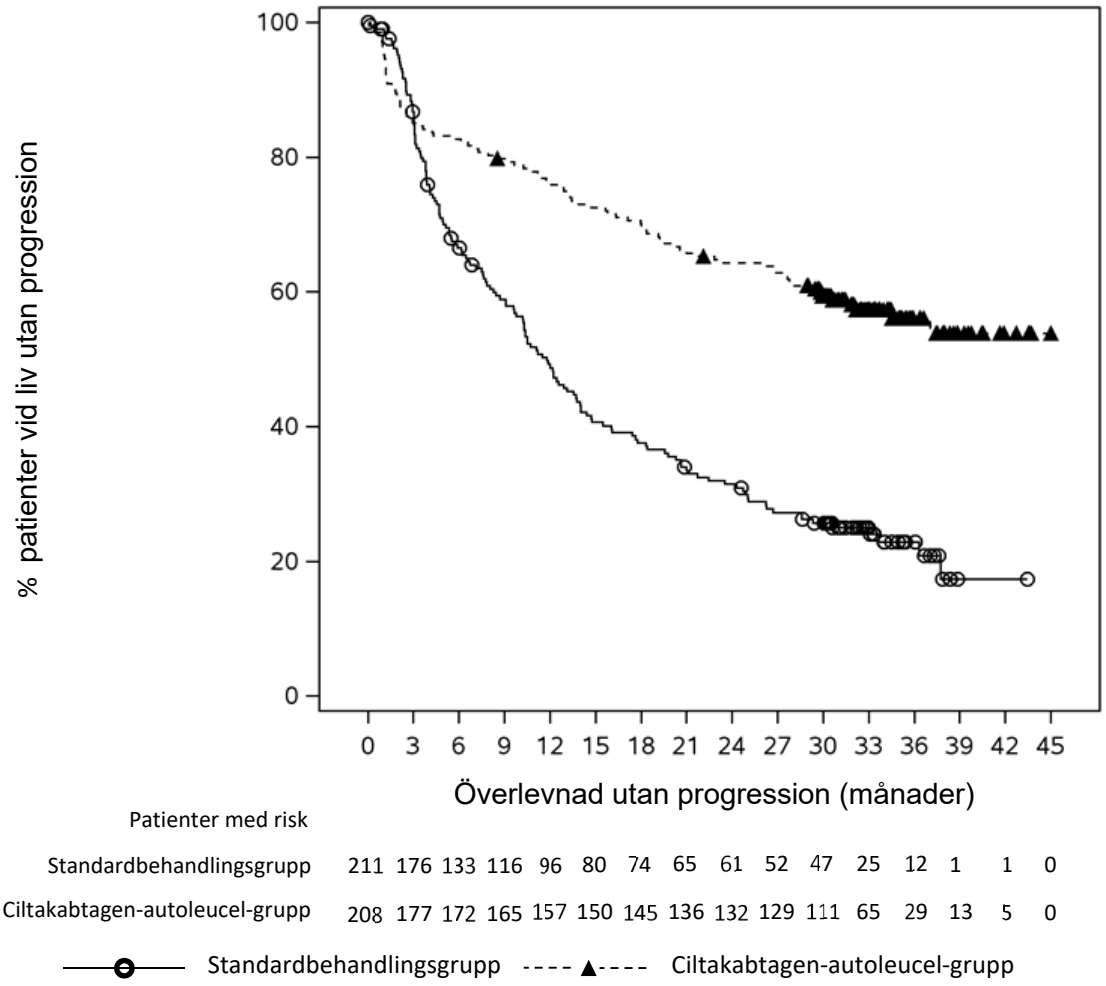
[f] Stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel chitvå-test.

[g] Fishers exakta test.

[h] Hazardkvot och 95 % KI från en Cox-proportionell riskmodell med behandling som enda förklarande variabel och stratifierad baserad på prövarens val (PVd eller DPd), ISS-*staging* (I, II, III) och antal tidigare linjer (1 vs. 2 eller 3) enligt randomisering. En hazardkvot < 1 indikerar en fördel för CARVYKTI-gruppen.

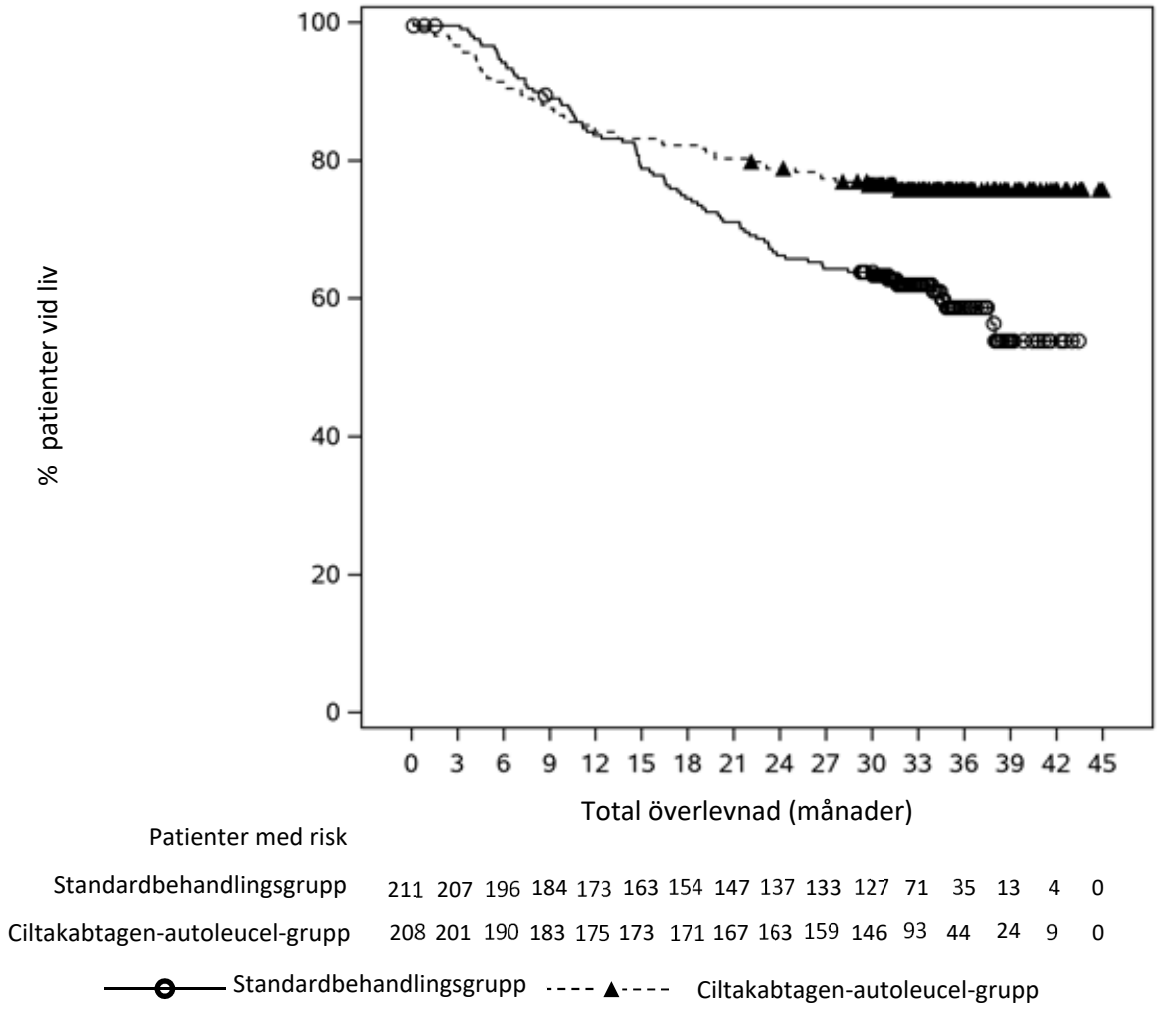
[i] p-värdet baseras på log-rank-testet stratifierat baserat på prövarens val (PVd eller DPd), ISS-*staging* (I, II, III) och antal tidigare linjer (1 vs. 2 eller 3) enligt randomisering.

Figur 1: **Kaplan-Meier-diagram för uppdaterade PFS-resultat; *Intent-to-treat*-analysuppsättning (studie MMY3002)**



Anmärkningar: PFS baserat på den andra interimanalysen med en medianuppföljningstid på 33,6 månader. *Intent-to-treat*-analysuppsättningen består av patienter som randomiserades i studien.
Teckenförklaring: Standardbehandlingsgrupp = PVd eller DPd; Ciltakabtagen-autoleucel-gruppen = en sekvens av aferes, överbryggande behandling (PVd eller DPd), konditioneringsregim (cyklofosfamid och fludarabin) och cilta-cel-infusion.
Teckenförklaring: PVd = pomalidomid, bortezomib och dexametason; DPd = daratumumab, pomalidomid och dexametason.

Figur 2: **Kaplan-Meier-diagram för uppdaterade resultat för total överlevnad; *Intent-to-treat*-analysuppsättning (studie MMY3002)**



Anmärkningar: OS baserat på den andra interimanalysen med en medianuppföljningstid på 33,6 månader. *Intent-to-treat*-analysuppsättningen består av patienter som randomiserades i studien.
Teckenförklaring: Standardbehandlingsgrupp = PVd eller DPd; Ciltakabtagen-autoleucel-gruppen = en sekvens av aferes, överbryggande behandling (PVd eller DPd), konditioneringsregim (cyklofosfamid och fludarabin) och cilta-cel-infusion.
Teckenförklaring: PVd = pomalidomid, bortezomib och dexametason; DPd = daratumumab, pomalidomid och dexametason.

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för CARVYKTI för alla grupper av den pediatriska populationen för multipelt myelom (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för CARVYKTI bedömdes hos 97 vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom i studie MMY2001 som fick en engångsinfusion av CARVYKTI med mediandosen 0,71 × 10^6 CAR-positiva viabla T-celler/kg (intervall: 0,51 × 10^6 till 0,95 × 10^6 celler/kg).

Efter en engångsinfusion uppvisade CARVYKTI en initial expansionsfas följt av en snabb nedgång och därefter en långsammare nedgång. Höga interindividuella skillnader observerades emellertid.

Tabell 9: Farmakokinetiska parametrar för CARVYKTI hos patienter med multipelt myelom

Parameter	Sammanfattande statistik	n = 97
C_{max} (kopior/µg genomiskt DNA)	Medelvärde (SD); n	48 692 (27 174); 97
t_{max} (dag)	Median (intervall); n	12,71 (8,73–329,77); 97
$AUC_{0\text{-}28d}$ (kopior*dag/µg genomiskt DNA)	Medelvärde (SD); n	504 496 (385 380); 97
$AUC_{0\text{-}last}$ (kopior*dag/µg genomiskt DNA)	Medelvärde (SD); n	1 098 030 (1 387 010); 97
$AUC_{0\text{-}6m}$ (kopior*dag/µg genomiskt DNA)	Medelvärde (SD); n	1 033 373 (1 355 394); 96
$t_{1/2}$ (dag)	Medelvärde (SD); n	23,5 (24,2); 42
t_{last} (dag)	Median (intervall); n	125,90 (20,04–702,12); 97

Efter cellexpansionen observerades persistensfasen för CARVYKTI för alla patienter. Vid tidpunkten för analysen (n = 65) var mediantiden som behövdes för att CAR-transgennivåer i perifert blod skulle återgå till *baseline*-nivåerna före dos cirka 100 dagar (intervall: 28-365 dagar) efter infusion. Farmakokinetiken för CARVYKTI utvärderades hos 176 vuxna patienter med lenalidomid-refraktärt multipelt myelom i MMY3002 och var i allmänhet överensstämmande med de i studie MMY2001.

Detekterbara CARVYKTI-exponeringar i benmärg indikerar en distribution av CARVYKTI från systemisk cirkulation till benmärg. På liknande sätt som transgennivåer i blod, minskade transgennivåer i benmärg över tid och uppvisade hög interindividuell skillnad.

Särskilda populationer
Farmakokinetiken för CARVYKTI (C_{max} och $AUC_{0\text{-}28d}$) påverkades inte av ålder (intervall: 27–78 år, inklusive patienter < 65 års ålder (n = 215; 64,8 %), 65–75 år (n = 105; 31,6 %) och > 75 års ålder (n = 12; 3,6 %).

Likaså påverkades inte farmakokinetiken för CARVYKTI (C_{max} och $AUC_{0\text{-}28d}$) av kön, kroppsvikt och etnisk tillhörighet.

Nedsatt njurfunktion
Studier av CARVYKTI vid nedsatt njurfunktion har inte utförts. CARVYKTI C_{max} och $AUC_{0\text{-}28d}$ hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (60 ml/min ≤ kreatininclearance [CRCL] < 90 ml/min) eller måttlig nedsatt njurfunktion (30 ml/min ≤ kreatininclearance < 60 ml/min) var likartade med patienter med normal njurfunktion (CRCL ≥ 90 ml/min).

Nedsatt leverfunktion
Studier av CARVYKTI vid nedsatt leverfunktion har inte utförts. CARVYKTI C_{max} och $AUC_{0\text{-}28d}$ var likartad hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion [(totalbilirubin ≤ övre normalgräns (ULN) och aspartataminotransferas > ULN) eller (ULN < totalbilirubin ≤ 1,5 gånger ULN)] och patienter med normal leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

CARVYKTI består av modifierade humana T-celler och det finns därför inga representativa *in vitro*-analyser, *ex vivo*-modeller eller *in vivo*-modeller som ett korrekt sätt kan belysa de toxikologiska egenskaperna hos den humana produkten. Traditionella toxikologiska studier som används för utveckling av läkemedel har därför inte utförts.

Karcinogenicitet och mutagenicitet
Inga genotoxicitets- eller karcinogenitetsstudier har utförts.

Risken för förekomst av insertionsmutagenes under tillverkning av CARVYKTI, efter transduktion av autologa humana T-celler med en integrerande lentiviral vektor (LV), bedömdes genom utvärdering av vektorns integrationsmönster i CARVYKTI före infusion. Genomisk analys av insertionsställen utfördes på CARVYKTI-produkter från 7 prover från 6 patienter med multipelt myelom och från 3 prover från 3 friska donatorer. Det fanns inga bevis för preferentiell integration nära berörda gener.

Reproduktionstoxikologi
Inga reproduktions- och utvecklingstoxicitetsstudier har utförts på djur med CARVYKTI.
Inga studier har utförts för att utvärdera effekterna av CARVYKTI på fertilitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cryostor CS5 (innehåller dimetylsulfoxid)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

9 månader.

Efter upptining: maximalt 2,5 timmar vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C). Infusion av CARVYKTI måste administreras omedelbart efter upptining och avslutas inom 2,5 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

CARVYKTI måste förvaras och transporteras i gasfasen av flytande kväve (≤ -120 °C) och måste förbli fruset tills patienten är redo för behandling för att tillse att det finns viabla celler som kan administreras till patienten.
Upptinat läkemedel får inte skakas, frysas ned på nytt eller läggas tillbaka i kylskåp.

Förvara infusionspåsen i kryokassetten av aluminium.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning, administrering eller implantation

Infusionspåse av etylenvinylacetat (EVA) med förseglad tillförselslang och två tillgängliga spikportar innehållande antingen 30 ml (50 ml påse) eller 70 ml (250 ml påse) celldispersion.
Varje infusionspåse är förpackad i en kryokassett av aluminium.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

CARVYKTI ska inte bestrålas eftersom strålning kan inaktivera läkemedlet.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet
CARVYKTI ska transporteras inom enheten i förslutna, okrossbara och läckagesäkra behållare.

Detta läkemedel innehåller humanceller från blod. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar CARVYKTI ska vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda skyddshandskar, skyddskläder och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.
CARVYKTI måste alltid förvaras vid ≤ -120 °C tills innehållet i påsen tinas för infusion.

Förberedelse före administrering
Tidpunkten för upptining och infusion av CARVYKTI ska koordineras. Tidpunkten för infusion ska bekräftas i förväg och starttiden för upptining måste justeras så att CARVYKTI är tillgängligt för infusion när patienten är redo. När läkemedlet är tinat ska det administreras omedelbart och infusionen ska avslutas inom 2,5 timmar.

- Innan CARVYKTI förbereds ska patientens identitet bekräftas genom att matcha patientens identitet med patientidentifieringen på CARVYKTI-kryokassetten och informationsbladet om tillverkningssatsen. Infusionspåsen med CARVYKTI ska inte tas upp ur kryokassetten om informationen på den patientspecifika etiketten inte överensstämmer med avsedd patient.
- När patientens identitet är bekräftad ska påsen med CARVYKTI tas upp ur kryokassetten.
- Infusionspåsen ska inspekteras för skador på behållaren, såsom brott eller sprickor före och efter upptining. Administrera inte innehållet om påsen är skadad och kontakta **Janssen-Cilag International NV**.

Upptining
- Infusionspåsen ska placeras inuti en förseglingsbar plastpåse före upptining.
- CARVYKTI ska tinas vid 37 °C ± 2 °C, antingen i ett vattenbad eller i ett instrument för upptining tills det inte finns någon synlig is kvar i infusionspåsen. Total tid från start av upptining tills den är avslutad får inte vara mer än 15 minuter.
- Infusionspåsen ska tas ut ur den förseglingsbara plastpåsen och torkas torr. Innehållet i infusionspåsen ska blandas försiktigt för att lösa upp klumpar av cellulärt material. Om det fortfarande finns synliga cellklumpar, fortsätt att försiktigt blanda innehållet i påsen. Små klumpar av cellulärt material ska lösas upp genom varsam manuell blandning. CARVYKTI får inte förfiltreras i en annan behållare, tvättas, centrifugeras och/eller resuspenderas i nytt medel före infusion.
- Efter att läkemedlet har tinats får det inte frysas ned på nytt eller förvaras i kylskåp.

Administrering
- CARVYKTI är endast avsett för autologt engångsbruk.
- Före infusion och under återhämtningsperioden ska tillgänglighet till tocilizumab och akututrustning säkerställas.
- Bekräfta patientens identitet med patientidentifieringen på infusionspåsen med CARVYKTI och informationsbladet om tillverkningssatsen. Infundera inte CARVYKTI om informationen på den patientspecifika etiketten inte överensstämmer med den avsedda patienten.
- Efter upptining ska hela innehållet i påsen med CARVYKTI administreras intravenöst inom 2,5 timmar vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C) med hjälp av ett infusionsset med ett slangfilter. Infusionen tar vanligtvis mindre än 60 minuter.
- Använd INTE ett leukocytreducerande filter.
- Blanda försiktigt innehållet i påsen under infusion av CARVYKTI för att lösa upp cellklumpar.
- Efter att hela innehållet i produktpåsen har infunderats, spola administreringsslagen inklusive slangfiltret med natriumklorid injektionsvätska, lösning 9 mg/ml (0,9 %) för att säkerställa att allt läkemedel har infunderats.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet
Oanvänt läkemedel och allt material som varit i kontakt med CARVYKTI (fast och flytande avfall) ska hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung.

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering
Vid oavsiktlig exponering ska lokala riktlinjer för hantering av material av humant ursprung följas. Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med CARVYKTI måste saneras med ett lämpligt desinfektionsmedel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1648/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 maj 2022
Datum för den senaste förnyelsen: 11 mars 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Janssen Pharmaceutica NV
Technologiepark-Zwijnaarde 73
9052, Ghent
Belgien

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

Janssen Pharmaceutica NV
Technologiepark-Zwijnaarde 73
9052, Ghent
Belgien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten;
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Program för kontrollerad distribution och tillgänglighet av tocilizumab

För att minimera risken för CRS (inklusive HLH) och neurotoxicitet (inklusive ICANS och annan neurotoxicitet) förknippade med behandling med CARVYKTI kommer innehavaren av godkännandet för försäljning säkerställa att kliniker som dispenserar CARVYKTI är kvalificerade i enlighet med det överenskomna programmet för kontrollerad distribution genom att:

- säkerställa direktåtkomst på kliniken till en dos av tocilizumab per patient före infusion med CARVYKTI. Behandlingskliniken måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar efter varje tidigare dos. I de undantagsfall där tocilizumab inte är tillgängligt på grund av en restsituation listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens katalog rörande restsituationer (*EMA shortages catalogue*), kommer innehavaren av godkännandet för försäljning säkerställa att det finns tillgång till lämplig alternativ behandling av CRS på kliniken, istället för tocilizumab.

CARVYKTI kommer bara att levereras till kliniker som är kvalificerade, och bara om hälso- och sjukvårdspersonal som är inblandade i behandling av patienten har genomgått utbildningsprogrammet för hälso- och sjukvårdspersonal.

Utbildningsprogram: Innan CARVYKTI lanseras i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med nationell behörig myndighet om innehåll och format på utbildningsmaterialet.

Utbildningsprogram för hälso- och sjukvårdspersonal

Innehavaren av godkännandet för försäljning i varje medlemsstat där CARVYKTI marknadsförs ska säkerställa all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva, dispensera och administrera CARVYKTI ska få rådgivning:
- för att öka medvetenheten om CRS (inklusive HLH) och neurotoxicitet (inklusive ICANS och annan neurotoxicitet) och lämplig kontroll, prevention och hantering, inklusive vikten av tillgänglighet av tocilizumab på kliniken före behandling av en patient.
- för att underlätta patientrådgivning med relevant information.
- om rapportering av de allvarliga biverkningar som förknippas med CARVYKTI.
- innan en patient behandlas, för att säkerställa att tocilizumab är tillgängligt för varje patient på kliniken. I de undantagsfall där tocilizumab inte är tillgängligt på grund av en restsituation listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens katalog rörande restsituationer (*EMA shortages catalogue*) säkerställ att det finnas tillgång till lämplig alternativ behandling av CRS på kliniken.
- risk för sekundär malignitet av T-cellsursprung och myeloiskt ursprung.

Utbildning i läkemedelshantering

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal och annan personal som är inblandad i transport, förvaring, upptining, färdigställande eller hantering av CARVYKTI ska få utbildning:

- för att öka medvetenheten om den viktiga eventuella risken för minskad cellöverlevnad på grund av felaktig hantering eller färdigställande av läkemedlet.
- för att ge råd om försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av CARVYKTI (dvs. hur läkemedlet ska kontrolleras före administrering, hur den ska tinas och hur den ska administreras).

Patientutbildningsprogram

Informera och förklara för patienterna:

- riskerna med CRS (inklusive HLH) och neurotoxicitet (inklusive ICANS och annan neurotoxicitet) som förknippas med CARVYKTI och öka medvetenheten om symtom som kräver omedelbar medicinsk vård.
- behovet att alltid ha med sig patientinformationskortet och visa det för hälso- och sjukvårdspersonal som ger vård (inklusive akutvård), så att hälso- och sjukvårdpersonal kan kontakta den hälso- och sjukvårdpersonal som ger CAR-T-behandling.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	**Förfallodatum**
För att ytterligare karakterisera den långvariga säkerheten och effekten av CARVYKTI i den indikerade populationen med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in resultaten från den långvariga uppföljningsstudien för deltagare som tidigare behandlats med ciltakabtagen-autoleucel.	Juni 2043
För att ytterligare karakterisera den långvariga säkerheten av CARVYKTI i den indikerade populationen med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in resultaten från en observationsstudie av säkerhet efter godkännandet för försäljning baserat på ett register.	December 2042
För att ytterligare karakterisera den långvariga säkerheten av CARVYKTI i den indikerade populationen med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in resultaten från en observationsstudie av säkerhet efter godkännandet för försäljning primärt baserat på patientdata från EU-regionen.	December 2042

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE BEHÅLLARE (KRYOKASSETT)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CARVYKTI 3,2 × 10^6 – 1 × 10^8 celler infusionsvätska, dispersion
ciltakabtagen-autoleucel (CAR+ viabla T-celler)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Detta läkemedel innehåller celler med ursprung från människa.

Autologa humana T-celler som genmodifierats *ex vivo* med en lentiviral vektor som kodar för en anti-BCMA chimär antigenreceptor (CAR).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Cryostor CS5 (innehåller dimetylsulfoxid).

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion
30 ml eller 70 ml celldispersion per påse.
Se informationsbladet om tillverkningssatsen.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Får ej bestrålas.
Använd INTE leukocytreducerande filter.
Skaka inte.
Förvaras i skydd mot kyla.
Identifiera noggrant avsedd mottagare och produkt.

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara och transportera fryst ≤ -120 °C i gasfasen av flytande kväve.
Tina ej läkemedlet förrän det ska användas.
Får inte frysas ned på nytt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller celler från människa. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1648/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot:
Patientens namn:
Patientens födelsedatum:
SEC:
Påsens id:
Beställningens id:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INFUSIONSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

CARVYKTI 3,2 × 10^6 – 1 × 10^8 celler infusionsvätska, dispersion
ciltakabtagen-autoleucel (CAR+ viabla T-celler)
Endast för intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot:
Patientens namn:
Patientens födelsedatum:
SEC:
Påsens id:
Beställningens id:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

30 ml eller 70 ml celldispersion per påse.
Se informationsbladet om tillverkningssatsen.

6. ÖVRIGT

Endast för autolog användning.
Verifiera patientens id.

UPPGIFTER SOM SKA STÅ PÅ INFORMATIONSBLADET OM TILLVERKNINGSSATSEN SOM MEDFÖLJER VARJE LEVERANS FÖR EN PATIENT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CARVYKTI $3{,}2 \times 10^6 – 1 \times 10^8$ celler infusionsvätska, dispersion
ciltakabtagen-autoleucel (CAR+ viabla T-celler)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Autologa humana T-celler som genmodifierats *ex vivo* med en lentiviral vektor som kodar för en anti-BCMA chimär antigenreceptor (CAR).
Detta läkemedel innehåller celler av humant ursprung.

3. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET, OCH DOS AV LÄKEMEDLET

	Påsens ID	Patientens vikt (kg)	Total volym (ml)	Produktdos per påse

En kryokassett av aluminium innehållande en individuellt förpackad steril infusionspåse.

Måldosen är 0,75 x 10^6 CAR-positiva viabla T-celler/kg kroppsvikt (inte överstigande 1×10^8 CAR-positiva viabla T-celler).

Patienter 100 kg och under: 0,5 – 1 x 10^6 CAR-positiva viabla T-celler/kg kroppsvikt.
Patienter över 100 kg: 0,5 – 1 x 10^8 CAR-positiva viabla T-celler (icke-viktbaserat).

4. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

5. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

SPARA DETTA DOKUMENT OCH HA DET TILLGÄNGLIGT UNDER FÖRBEREDELSEN FÖR ADMINISTRERING AV CARVYKTI
Endast för autolog användning.
Får ej bestrålas.
Använd INTE ett leukocytreducerande filter.
Skaka inte.
Förvaras i skydd mot kyla.
Identifiera noggrant avsedd mottagare och produkt.

6. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara och transportera fryst (≤ -120 °C). Förvara infusionspåsen i kryokassetten av aluminium tills den är redo att tinas och administreras. Placera infusionspåsen i en förseglingsbar plastpåse före

upptining. Ta inte bort förseglingen på påsen förrän efter upptining. Får inte frysas ned på nytt efter upptining.

7. UTGÅNGSDATUM OCH ANNAN INFORMATION OM TILLVERKNINGSSATSERNA

Tillverkad av:	
Tillverkningsdatum:	
Utgångsdatum:	DD/MM/ÅÅÅÅ
Destinationsland:	

8. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller celler från människa. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

9. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

PATIENTINFORMATION
Lot:
Patientens namn:
Patientens födelsedatum:
SEC:
Beställningens id:

10. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

11. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1648/001

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

CARVYKTI 3,2 × 10^6 – 1 × 10^8 celler infusionsvätska, dispersion
ciltakabtagen-autoleucel (CAR+ viabla T-celler)

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Läkaren eller sjuksköterskan kommer att ge dig ett patientinformationskort som innehåller viktig säkerhetsinformation om behandlingen med CARVYKTI. Läs det noggrant och följ instruktionerna i det.
- Ha alltid med dig patientinformationskortet och visa det alltid för läkaren eller sjuksköterskan när du träffar dem eller om du besöker sjukhuset.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad CARVYKTI är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges CARVYKTI
3. Hur CARVYKTI ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur CARVYKTI ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad CARVYKTI är och vad det används för

- CARVYKTI är en typ av läkemedel som kallas ”genetiskt modifierad cellbehandling”, som tillverkas speciellt för dig av dina egna vita blodkroppar, så kallade T-celler.
- CARVYKTI används för att behandla vuxna patienter med multipelt myelom, som är en form av benmärgscancer. Det ges efter att minst en annan behandling inte har fungerat.

Så här fungerar CARVYKTI
- De vita blodkropparna som tas från ditt blod modifieras genetiskt i laboratoriet genom att en gen sätts in som gör att blodkropparna kan tillverka ett protein som kallas chimär antigenreceptor (CAR).
- CAR kan fästa på ett specifikt protein på ytan av myelomceller och gör så att dina vita blodkroppar kan känna igen och angripa myelomcellerna.

2. Vad du behöver veta innan du ges CARVYKTI

Du ska inte ges CARVYKTI
- om du är allergisk mot något innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är allergisk mot något innehållsämne i de läkemedel du får för att minska antalet vita blodkroppar i blodet (lymfocytreducerande behandling) före behandling med CARVYKTI (se även avsnitt 3, Hur CARVYKTI ges).

Rådfråga läkare om du tror att du kan vara allergisk.

Varningar och försiktighet

Patienter som behandlas med CARVYKTI kan utveckla nya typer av cancer. Det har förekommit rapporter om att patienter utvecklat cancer, med början i blodkroppar, efter behandling med CARVYKTI och liknande läkemedel. Tala med läkaren om du upplever någon ny svullnad i körtlar (lymfkörtlar) eller förändringar i huden, t.ex. nya utslag eller knölar.

Tala med läkare innan du ges CARVYKTI om du har:
- aktuella eller tidigare problem med nervsystemet såsom krampanfall, stroke, ny eller förvärrad minnesförlust.
- problem med lungor, hjärta eller blodtryck (lågt eller högt).
- lever- eller njurproblem.
- tecken eller symtom på transplantat-mot-värd-sjukdom (*graft versus host disease; GVHD*). Detta inträffar när transplanterade celler attackerar din kropp och orsakar symtom såsom hudutslag, illamående, kräkningar, diarré och blod i avföringen.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkaren innan du ges CARVYKTI.

Prover och kontroller
Innan du ges CARVYKTI kommer läkaren att:
- kontrollera antalet blodkroppar i ditt blod.
- kontrollera lungor, hjärta och blodtryck.
- kontrollera om det finns tecken på infektion – en infektion kommer att behandlas innan du får CARVYKTI.
- kontrollera om cancern förvärras.
- kontrollera om du har hepatit B-, hepatit C- eller hiv-infektion.
- kontrollera om du har fått en vaccination under de senaste 6 veckorna eller planerar att få en under de kommande månaderna.

Efter att du har fått behandling med CARVYKTI kommer läkaren:
- regelbundet kontrollera dina blodvärden, eftersom antalet blodkroppar och andra blodkomponenter kan minska.

Tala omedelbart om för läkare om du får feber, frossa eller tecken eller symtom på en infektion, om du känner dig trött eller får blåmärken eller blödningar.

Var uppmärksam på allvarliga biverkningar
Det finns allvarliga biverkningar som du omedelbart måste informera läkaren eller sjuksköterskan om, och som kan kräva att du omedelbart måste uppsöka läkare. Se avsnitt 4 under ”Allvarliga biverkningar”.

Barn och ungdomar
CARVYKTI ska inte användas för barn och ungdomar under 18 års ålder eftersom läkemedlet inte har studerats hos den här åldersgruppen och det inte är känt om det är säkert och effektivt.

Andra läkemedel och CARVYKTI
Innan du ges CARVYKTI ska du tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.
Tala särskilt om för läkare eller sjuksköterska om du tar:
- läkemedel som försvagar immunsystemet såsom kortikosteroider.

Dessa läkemedel kan påverka effekten av CARVYKTI.

Vacciner och CARVYKTI
Du får inte ges vissa vacciner som kallas levande vacciner:
- 6 veckor innan du får en kort behandling med kemoterapi (kallas lymfocytreducerande behandling) för att förbereda din kropp för CARVYKTI-cellerna.

- efter behandling med CARVYKTI medan immunsystemet återhämtar sig.

Tala med läkare om du har behöver få några vaccinationer.

Graviditet och amning
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta läkemedel.
- Detta beror på att effekterna av CARVYKTI hos gravida eller ammande kvinnor inte är kända.
- CARVYKTI kan skada ditt ofödda barn eller barn som ammas.

Om du blir gravid eller tror att du kan vara gravid efter behandling med CARVYKTI ska du omedelbart kontakta läkare.

Du måste göra ett graviditetstest innan behandlingen påbörjas. Du ska bara få CARVYKTI om resultatet visar att du inte är gravid.

Om du har fått behandling med CARVYKTI ska du diskutera eventuella planer på framtida graviditeter med läkaren.

Körförmåga och användning av maskiner
CARVYKTI kan ha stor påverkan på din förmåga att framför fordon eller använda verktyg eller maskiner och ge biverkningar som kan göra att du:
- känner dig trött.
- har balans- och koordinationsproblem.
- känner dig förvirrad, svag eller har yrsel.

Framför inte fordon och använd inte verktyg eller maskiner förrän tidigast 8 veckor efter att du har fått CARVYKTI och om dessa symtom kommer tillbaka.

CARVYKTI innehåller dimetylsulfoxid (DMSO) och kanamycin
Detta läkemedel innehåller DMSO (en substans som används för att konservera frysta celler) och kan innehålla spår av kanamycin (ett aminoglykosidantibiotikum) och båda dessa kan ibland orsaka allergiska reaktioner. Läkaren kommer att övervaka dig för tecken på en eventuell allergisk reaktion.

3. Hur CARVYKTI ges

CARVYKTI ges alltid av hälso- och sjukvårdspersonal på en kvalificerad behandlingsklinik.

CARVYKTI tillverkas av dina egna blodkroppar
CARVYKTI tillverkas av dina egna vita blodkroppar. Du kommer att få lämna blod för att förbereda ditt läkemedel.
- Läkaren kommer att ta en del av ditt blod med hjälp av en kateter (rör) i en ven.
- En del vita blodkroppar separeras från blodet och resten får du tillbaka i blodet via venen. Denna process kallas ”leukaferes”.
- Processen kan ta 3 till 6 timmar och kan behöva upprepas.
- Dina vita blodkroppar skickas till en tillverkningsanläggning där de modifieras för att göra CARVYKTI. Denna process tar cirka 4 veckor.
- Medan CARVYKTI tillverkas kan du få andra läkemedel för att behandla ditt multipelt myelom så att det inte förvärras.

Andra läkemedel som ges före behandling med CARVYKTI

Några dagar före – du kommer att få behandling som kallas ”lymfocytreducerande behandling” för att förbereda kroppen på att ta emot CARVYKTI. Denna behandling minskar antalet vita blodkroppar i blodet så att de genetiskt modifierade vita blodkropparna i CARVYKTI kan växa i antal när de återförs till din kropp.

30 till 60 minuter före – du kan få andra läkemedel. Dessa kan inkludera:
- antihistaminläkemedel mot en allergisk reaktion – såsom difenhydramin.
- läkemedel mot feber – såsom paracetamol.

Läkaren eller sjuksköterskan kommer noggrant att kontrollera att behandlingen du får med CARVYKTI kommer från dina egna vita blodkroppar.

Hur du får CARVYKTI
CARVYKTI är en engångsbehandling. Du får den inte igen.

- Läkaren eller sjuksköterskan kommer att ge dig CARVYKTI i form av ett dropp i en ven. Detta kallas för en ”intravenös infusion” och tar vanligtvis mindre än 60 minuter.

CARVYKTI är en genetiskt modifierad version av dina vita blodkroppar.

- Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar CARVYKTI kommer att vidta försiktighetsåtgärder för att förhindra risken för överföring av infektionssjukdomar.
- De kommer också att följa lokala riktlinjer för att rengöra eller kassera material som har varit i kontakt med CARVYKTI.

Efter att du har givits CARVYKTI
- Planera för att stanna kvar i närheten sjukhuset där du fick behandling under minst 4 veckor efter att du har givits CARVYKTI.
  - Du måste besöka sjukhuset varje dag under minst 14 dagar efter att du har givits CARVYKTI. Detta för att läkaren ska kunna kontrollera om behandlingen fungerar och behandla dig om du får några biverkningar. Om du får allvarliga biverkningar kan du behöva stanna kvar på sjukhuset tills biverkningarna är under kontroll och det är säkert för dig att lämna sjukhuset.
  - Om du glömmer bort ett besök ska du ringa läkaren eller den kvalificerade behandlingskliniken så snart som möjligt för att boka en ny tid.
- Du kommer att bli ombedd att delta i en registerstudie i minst 15 år för att övervaka din hälsa och för att bättre kunna förstå de långvariga effekterna av CARVYKTI.
- Med CARVYKTI i blodet kan vissa kommersiella hiv-tester ge ett felaktigt hiv-positivt svar, även om du är hiv-negativ.
- Du ska inte donera blod, organ, vävnader eller celler för transplantation efter att du har fått CARVYKTI.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.
CARVYKTI kan orsaka biverkningar som kan vara allvarliga eller livshotande.

Allvarliga biverkningar
Sök omedelbart medicinsk hjälp om du får någon av följande allvarliga biverkningar, vilka kan vara allvarliga och dödliga.

- En allvarlig immunreaktion som kallas cytokinfrisättningssyndrom (CRS). Några tecken inkluderar:

  Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):
  - frossa, feber (38 °C eller högre)
  - snabba hjärtslag, andningssvårigheter
  - lågt blodtryck som kan gör dig yr eller ostadig

- Effekter på nervsystemet, symtom som kan uppkomma dagar eller veckor efter att du har fått infusionen, och som till en början kan vara diffusa. Vissa av dessa symtom kan vara tecken på

en allvarlig immunreaktion som kallas ICANS (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*) eller kan vara tecken och symtom på parkinsonism:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):
- förvirringskänsla
- mindre uppmärksam, desorienterad, ångest, minnesförlust
- talsvårigheter eller sluddrigt tal
- långsamma rörelser, förändringar av handstil

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):
- nedsatt koordination som påverkar rörelse och balans
- svårigheter att läsa, skriva och förstå ord
- personlighetsförändringar som kan inkludera att du blir mindre pratsam, ointresserad av aktiviteter och får ett återhållet ansiktsuttryck

- CARVYKTI kan öka risken för livshotande infektioner som kan orsaka dödsfall.

Om du noterar någon av ovanstående biverkningar, sök omedelbart medicinsk hjälp.

Andra biverkningar
Övriga biverkningar anges nedan. Tala om för läkare eller sjuksköterska om du får någon av dessa biverkningar.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):
- infektion i näsa, bihålor eller svalg (en förkylning)
- bakterieinfektion
- hosta, andfåddhet
- lunginflammation
- virusinfektion
- huvudvärk
- sömnbesvär
- smärta, inklusive muskel- och ledsmärta
- svullnad orsakad av vätskeansamling i kroppen
- stor trötthetskänsla
- illamående, nedsatt aptit, förstoppning, kräkningar, diarré
- problem med rörelser inklusive muskelspasmer, muskelspänning
- nervskada som kan orsaka stickningar, domningar, smärta eller avsaknad av smärtförnimmelse
- låga nivåer av antikroppar som kallas immunglobuliner i blodet, vilket kan leda till infektioner
- låga nivåer av syre i blodet som orsakar andfåddhet, hosta, huvudvärk och förvirring
- förhöjt blodtryck
- blödning som kan vara svår
- onormala blodprover som visar:
  - lågt antal vita blodkroppar (inklusive neutrofiler och lymfocyter)
  - lågt antal ”blodplättar” (celler som hjälper blodet att koagulera) och röda blodkroppar
  - låga nivåer av kalcium, natrium, kalium, magnesium, fosfat i blodet
  - låga nivåer av ”albumin”, en typ av protein i blodet
  - blodkoaguleringsbesvär
  - ökade nivåer av ett protein som kallas ”ferritin” i blodet
  - ökade nivåer av enzymer i blodet som kallas, ”gamma-glutamyltransferas” och ”transaminaser”

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):
- lågt antal vita blodkroppar (neutrofiler), vilket kan förekomma vid infektion och feber
- gastroenterit, immunmedierad enterokolit (inflammerad mage och tarm)
- magont
- urinvägsinfektion

- svampinfektion
- ökat antal av en typ av vita blodkroppar (lymfocyter)
- svår infektion i hela kroppen (sepsis)
- njursvikt
- onormala hjärtslag
- allvarlig immunreaktion som omfattar blodkroppar och kan leda till förstorad lever och mjälte och kallas ”hemofagocytisk lymfohistiocytos”
- allvarligt tillstånd där vätska läcker ut från blodkärlen till kroppens vävnader, s.k. kapillärläckagesyndrom
- ökade nivåer av enzymer i blodet som kallas "alkaliskt fosfatas"
- muskelskakningar
- lätt muskelsvaghet orsakad av nervskada
- svår förvirring
- ansiktsdomning, svårighet att röra muskler i ansikte och ögon
- höga nivåer av ”bilirubin” i blodet
- blodpropp
- hudutslag
- ökade nivåer av ett protein som kallas ”C-reaktivt protein” i blodet som kan vara ett tecken på en infektion eller inflammation
- en ny typ av cancer som börjar i blodkroppar och inkluderar benmärgsceller

Mindre vanliga (kan drabba upp till 1 av 100 personer):
- stickningar, domningar och smärta i händer och fötter, gångsvårigheter, svaghet i ben och/eller armar och andningssvårigheter
- en ny typ av cancer som börjar i en typ av vita blodkroppar som kallas T-celler (sekundär malignitet av T-cellsursprung)

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du får någon av de biverkningar som anges ovan. Försök inte på egen hand behandla dina symtom med andra läkemedel.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedlets säkerhet.

5. Hur CARVYKTI ska förvaras

Följande uppgifter är endast avsedda för läkare.

Används före utgångsdatum som anges på behållarens etikett och på infusionspåsen efter ”EXP”.
Förvaras fryst i gasfasen av flytande kväve (≤ -120 °C) tills det ska tinas för användning.
Får inte frysas ned på nytt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
Den aktiva substansen är ciltakabtagen-autoleucel.

Varje CARVYKTI infusionspåse innehåller ciltakabtagen-autoleucel celldispersion innehållande $3,2 \times 10^6$ till 1×10^8 CAR-positiva viabla T-celler suspenderade i en kryokonserveringslösning.
En infusionspåse innehåller 30 ml eller 70 ml infusionsvätska, dispersion.

Övrigt innehållsämne är en lösning (Cryostor CS5) som används för att bevara frysta celler (se avsnitt 2, CARVYKTI innehåller DMSO och kanamycin).

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade mänskliga celler.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
CARVYKTI är en färglös till vit, inklusive nyanser av vitt, gult och rosa, 30 ml eller 70 ml infusionsvätska, celldispersion, som levereras i antingen en 50 ml eller en 250 ml infusionspåse, individuellt förpackad i en kryokassett av aluminium.

Innehavare av godkännande för försäljning
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Tillverkare

Janssen Pharmaceutica NV
Technologiepark-Zwijnaarde 73
9052, Ghent
Belgien

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

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

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

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

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

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

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

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.

Övriga informationskällor
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

CARVYKTI ska inte bestrålas eftersom strålning kan inaktivera läkemedlet.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet
CARVYKTI ska transporteras inom enheten i förslutna, okrossbara och läckagesäkra behållare.

Detta läkemedel innehåller humanceller från blod. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar CARVYKTI ska vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda skyddshandskar, skyddskläder och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.
CARVYKTI måste alltid förvaras vid ≤ -120 °C tills innehållet i påsen tinas för infusion.

Förberedelse före administrering
Tidpunkten för upptining och infusion av CARVYKTI ska koordineras, infusionstidpunkten ska bekräftas i förväg och starttiden för upptining måste justeras så att CARVYKTI är tillgängligt för infusion när patienten är redo. När läkemedlet är tinat ska det administreras omedelbart och infusionen ska avslutas inom 2,5 timmar.

- Innan CARVYKTI förbereds ska patientens identitet bekräftas genom att matcha patientens identitet med patientidentifieringen på CARVYKTI-kryokassetten och informationsbladet om tillverkningssatsen. Infusionspåsen med CARVYKTI ska inte tas upp ur kryokassetten om informationen på den patientspecifika etiketten inte överensstämmer med avsedd patient.
- När patientens identitet är bekräftad ska påsen med CARVYKTI tas upp ur kryokassetten.
- Infusionspåsen ska inspekteras för skador på behållaren såsom brott eller sprickor före och efter upptining. Administrera inte innehållet om påsen är skadad och kontakta **Janssen-Cilag International NV**.

Upptining
- Infusionspåsen ska placeras inuti en förseglingsbar plastpåse före upptining.
- CARVYKTI ska tinas vid 37 °C ± 2 °C, antingen i ett vattenbad eller i ett instrument för upptining, tills det inte finns någon synlig is kvar i infusionspåsen. Total tid från start av upptining tills den är avslutad får inte vara mer än 15 minuter.
- Infusionspåsen ska tas ut ur den förseglingsbara plastpåsen och torkas torr. Innehållet i infusionspåsen ska blandas försiktigt för att lösa upp klumpar av cellulärt material. Om det fortfarande finns synliga cellklumpar, fortsätt att försiktigt blanda innehållet i påsen. Små klumpar av cellulärt material ska lösas upp genom varsam manuell blandning. CARVYKTI får inte förfiltreras i en annan behållare, tvättas, centrifugeras och/eller resuspenderas i nytt medel före infusion.
- Efter att läkemedlet har tinats får det inte frysas ned på nytt eller förvaras i kylskåp.

Administrering
- CARVYKTI är endast avsett för autologt engångsbruk.
- Före infusion och under återhämtningsperioden ska tillgänglighet till tocilizumab och akututrustning säkerställas. I de undantagsfall där tocilizumab inte är tillgängligt på grund av en restsituation listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens katalog rörande restsituationer (*EMA shortages catalogue*), säkerställ att alternativ behandling av CRS, istället för tocilizumab, finns tillgänglig på kliniken.
- Bekräfta patientens identitet med patientidentifieringen på infusionspåsen med CARVYKTI och informationsbladet om tillverkningssatsen. Infundera inte CARVYKTI om informationen på den patientspecifika etiketten inte överensstämmer med den avsedda patienten.
- Efter upptining ska hela innehållet i påsen med CARVYKTI administreras intravenöst inom 2,5 timmar vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C) med hjälp av ett infusionsset med ett slangfilter. Infusionen tar vanligtvis mindre än 60 minuter.
- Använd INTE ett leukocytreducerande filter.
- Blanda försiktigt innehållet i påsen under infusion av CARVYKTI för att lösa upp cellklumpar.

- Efter att hela innehållet i produktpåsen har infunderats, spola administreringsslagen inklusive slangfiltret med natriumklorid injektionsvätska, lösning 9 mg/ml (0,9 %) för att säkerställa att allt läkemedel har infunderats.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet
Oanvänt läkemedel och allt material som varit i kontakt med CARVYKTI (fast och flytande avfall) ska hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung.

Åtgärder i händelse av oavsiktlig exponering
Vid oavsiktlig exponering ska lokala riktlinjer för hantering av material av humant ursprung följas. Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med CARVYKTI måste saneras med lämpligt desinfektionsmedel.