

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ celule dispersie perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

CARVYKTI (ciltacabtagen autoleucel) este un produs celular autolog modificat genetic, care conține celule T transduse *ex vivo*, utilizând un vector lentiviral incompetent de replicare, care codifică un receptor chimeric de antigen (CAR) pentru antigenul de maturare al celulelor B (BCMA), compus din doi anticorpi cu domenii unice legați la un domeniu costimulator 4-1BB și un domeniu de semnalizare CD3-zeta.

2.2. Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare pungă pentru perfuzie cu CARVYKTI, specifică pacientului, conține dispersie de celule ciltacabtagen autoleucel într-o concentrație de celule T autologe, modificate genetic, concentrație care diferă în funcție de seria de fabricație, pentru a exprima un receptor chimeric de antigen anti-BCMA (celule T viabile cu CAR pozitiv) (vezi pct. 4.2). Produsul finit este ambalat într-o pungă pentru perfuzie care conține o dispersie perfuzabilă cu $3,2 \times 10^6$ până la 1×10^8 celule T viabile cu CAR pozitiv, suspendată într-o soluție de crioconservare.

O pungă pentru perfuzie conține 30 ml sau 70 ml de dispersie perfuzabilă.

Compoziția celulară și numărul final de celule depind de greutatea corporală a pacientului și variază între seriile individuale pentru fiecare pacient în parte. Pe lângă celulele T, pot fi prezente celule Natural Killer (NK).

Informațiile cantitative ale medicamentului, inclusiv concentrația totală a celulelor viabile, volumul de dispersie și numărul de celule T CAR+ per pungă și doză furnizată sunt prezentate în fișa cu informații despre lot, inclusă în caseta criogenică utilizată pentru transportul CARVYKTI.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare doză de CARVYKTI conține dimetil sulfoxid (DMSO) 0,05 ml per mililitru și reziduuri de kanamicină (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie perfuzabilă.

Dispersie incoloră până la alb, inclusiv cu nuanțe de alb, galben și roz.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

CARVYKTI este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară, inclusiv un agent imunomodulator și un inhibitor de proteazom, care au prezentat o progresie a bolii în timpul ultimei sesiuni de tratament și sunt refractari la lenalidomidă.

4.2 Doze și mod de administrare

CARVYKTI trebuie administrat într-un centru de tratament calificat.

Tratamentul trebuie inițiat sub îndrumarea și supervizarea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în tratarea afecțiunilor maligne hematologice și instruit pentru administrarea și abordarea terapeutică a pacienților cărora li se administrează CARVYKTI.

Înainte de administrarea perfuziei, centrul de tratament calificat trebuie să aibă cel puțin o doză de tocilizumab disponibilă pentru administrare în cazul apariției sindromului de eliberare de citokine (CRS), cu acces la o doză suplimentară în cel mult 8 ore de la administrarea fiecărei doze anterioare (vezi pct. 4.4). În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.

Înainte de perfuzie și în perioada de recuperare, trebuie să fie disponibil echipament de urgență.

Doze

CARVYKTI este destinat utilizării autologe (vezi pct. 4.4).

Tratamentul constă într-o doză unică pentru perfuzie care conține o dispersie de celule T viabile cu CAR-pozitiv, într-o pungă pentru perfuzie.

Doza țintă este de $0,75 \times 10^6$ celule T CAR viabile/kg corp (fără a depăși 1×10^8 celule T CAR viabile).

Pacienții cu greutatea corporală de 100 kg și mai puțin: $0,5 - 1 \times 10^6$ celule T CAR viabile/kg corp.

Pacienții cu greutatea peste 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^8$ celule T CAR viabile (fără legătură cu greutatea corporală).

Consultați fișa cu informații despre lot (FIL) pentru informații suplimentare referitoare la doză.

Terapie de legătură

La alegerea medicului prescriptor, terapia de legătură trebuie luată în considerare înainte de administrarea perfuziei cu CARVYKTI, pentru a reduce încărcătura tumorală sau pentru a stabili boala (vezi pct. 4.4).

Condiții premergătoare tratamentului (chimioterapie de depleție limfocitară)

Schema de tratament pentru depleție limfocitară trebuie amânată dacă pacientul are reacții adverse grave la terapiile de legătură anterioare (inclusiv infecție activă clinic semnificativă, toxicitate cardiacă și toxicitate pulmonară) (vezi pct. 5.1).

Înainte de inițierea schemei de tratament pentru depleția limfocitară trebuie confirmată disponibilitatea CARVYKTI.

Schema de tratament pentru depleție limfocitară constă în ciclofosamidă 300 mg/m^2 administrată intravenos și fludarabină 30 mg/m^2 administrată intravenos și trebuie administrată timp de 3 zile. Perfuzia cu CARVYKTI trebuie administrată la 5 până la 7 zile după inițierea schemei de tratament pentru depleția limfocitară. Dacă ameliorarea până la gradul 1 sau mai puțin a toxicităților apărute după administrarea schemei de tratament pentru depleție limfocitară durează mai mult de 14 zile, astfel fiind întârziată administrarea dozelor de CARVYKTI, schema de tratament pentru depleție

limfocitară trebuie readministrată după cel puțin 21 de zile de la prima doză din cadrul primei scheme de depleție limfocitară.

Pentru modificări ale dozelor de ciclofosfamidă și fludarabină, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ciclofosfamidă și, respectiv, fludarabină.

Tratament prealabil

Următoarele tratamente prealabile trebuie administrate tuturor pacienților, cu aproximativ 30 până la 60 de minute înainte de perfuzia cu CARVYKTI:

- Antipiretic (paracetamol 650 până la 1000 mg administrat oral sau intravenos).
- Antihistaminice (difenhidramină 25 până la 50 mg sau echivalent, administrată oral sau intravenos).

Utilizarea de corticosteroizi sistemici cu rol profilactic trebuie evitată, deoarece aceștia pot interfera cu activitatea CARVYKTI.

Categorii speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani.

Pacienți seropozitivi pentru virusul hepatitei B (HBV), virusul hepatitei C (HCV) sau virusul imunodeficienței umane (HIV)

Nu există experiență privind fabricarea CARVYKTI pentru pacienții testați pozitiv pentru infecții cu HIV, HBV sau HCV active. Testele pentru depistarea infecției cu HBV, HCV și HIV, precum și cu alți agenți infecțioși trebuie efectuate înainte de colectarea celulelor pentru fabricarea medicamentului.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea CARVYKTI la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

CARVYKTI este numai pentru administrare intravenoasă.

A NU se utiliza un filtru pentru depleție leucocitară.

Pregătirea CARVYKTI pentru perfuzie

Înainte de perfuzare și în perioada de recuperare, trebuie asigurată disponibilitatea tocilizumab sau măsuri alternative adecvate în situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, precum și a echipamentului de urgență.

Înainte de perfuzare, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde cu datele unice de identificare ale pacientului disponibile în caseta criogenică a CARVYKTI, pe punga pentru perfuzie și în fișa cu informații despre lot (vezi pct. 4.4).

Medicamentul nu trebuie decongelat înainte de a fi gata de utilizare. Trebuie să existe o sincronizare între momentul decongelării CARVYKTI și cel al administrării perfuziei; ora administrării perfuziei trebuie confirmată în prealabil, iar începerea decongelării trebuie ajustată în așa fel încât CARVYKTI să fie disponibil pentru perfuzare atunci când pacientul este pregătit. Medicamentul trebuie administrat imediat după decongelare, iar perfuzia trebuie să se termine în maximum 2,5 ore de la momentul decongelării.

Pentru instrucțiuni detaliate privind pregătirea, administrarea, măsuri speciale de precauție în cazul expunerii accidentale și eliminarea CARVYKTI, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Trebuie avute în vedere contraindicațiile privind chimioterapia de depleție limfocitară și ale terapiei de susținere.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Trebuie aplicate cerințele privind trasabilitatea medicamentelor pentru terapia celulară avansată. Pentru a se asigura trasabilitatea, denumirea medicamentului, numărul de lot și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 de ani după data de expirare a medicamentului.

Generalități

Utilizare autologă

CARVYKTI este destinat exclusiv utilizării autologe și nu trebuie administrat în niciun caz altor pacienți. CARVYKTI nu trebuie să fie perfuzat dacă informațiile de pe eticheta medicamentului și cele din fișa cu informații despre lot nu corespund identității pacientului.

Evaluarea clinică înainte de administrarea perfuziei cu CARVYKTI

Administrarea perfuziei cu CARVYKTI trebuie amânată dacă pacientul are următoarele afecțiuni:

- infecție activă clinic semnificativă sau afecțiuni inflamatorii,
- toxicități non-hematologice de grad ≥ 3 cauzate de schema de depleție limfocitară cu ciclofosamidă și fludarabină, exceptând greață, vărsături, diaree, sau constipație de gradul 3. Perfuzia cu CARVYKTI trebuie amânată până la rezolvarea acestor evenimente până la gradul ≤ 1 ,
- boală grefă-contră-gazdă activă.

Pacienții cu afecțiune activă sau antecedente de afecțiune a sistemului nervos central (SNC) semnificativă sau cu funcție renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă inadecvată prezintă o probabilitate mai mare de a fi mai vulnerabili la consecințele reacțiilor adverse descrise mai jos și necesită atenție specială. Nu există experiențe privind utilizarea CARVYKTI la pacienții cu mielom care implică afectare a SNC sau cu alte afecțiuni ale SNC preexistente, relevante din punct de vedere clinic.

Eficacitatea/siguranța CARVYKTI la pacienții expuși anterior la alte tratamente anti-BCMA nu este cunoscută.

Există dovezi limitate disponibile cu privire la eficacitatea/siguranța CARVYKTI la pacienții cărora li se readministrează tratament.

Boala cu progresie rapidă

Atunci când iau în considerare pacienții pentru tratamentul cu CARVYKTI, medicii trebuie să evalueze impactul bolii cu progresie rapidă asupra capacității pacienților de a primi perfuzie cu CAR-T. Unii pacienți s-ar putea să nu beneficieze de tratamentul cu CARVYKTI din cauza riscului potențial crescut de deces precoce dacă boala progresează rapid în timpul terapiei de legătură.

Monitorizarea după administrare

Pacienții trebuie monitorizați zilnic timp de 14 zile după perfuzia cu CARVYKTI într-o unitate medicală calificată și apoi periodic, timp de încă 2 săptămâni după perfuzia cu CARVYKTI, pentru depistarea semnelor și a simptomelor SEC, a evenimentelor neurologice și a altor toxicități (vezi pct. 4.4).

Pacienții trebuie îndrumați să rămână în apropierea unității medicale calificate timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie.

Sindrom de eliberare de citokine

După administrarea perfuziei cu CARVYKTI poate apărea sindromul de eliberare de citokine, inclusiv evenimente letale sau care pun viața în pericol.

Aproape toți pacienții au manifestat SEC după perfuzia cu CARVYKTI, majoritatea acestor reacții fiind de grad 1 sau grad 2 (vezi pct. 4.8). Mediana intervalului de timp de la administrarea perfuziei cu

CARVYKTI (Ziua 1) până la debutul SEC a fost de 7 zile (interval: 1-23 zile). Aproximativ 83% dintre pacienți au prezentat SEC cu debut după Ziua 3 de la administrarea perfuziei cu CARVYKTI.

În aproape toate cazurile, durata SEC a variat între 1 și 18 zile (mediana duratei, 4 zile). Optzeci și nouă la sută dintre pacienți au avut o durată a SEC ≤ 7 zile.

Semnele și simptomele de SEC pot include, fără a se limita la, febră (cu sau fără tremurat), frisoane, hipotensiune arterială, hipoxie și valori serice crescute ale enzimelor hepatice. Complicațiile cu potențial letal ale SEC pot include disfuncție cardiacă, toxicitate neurologică și limfohistiocitoză hemofagocitară (LHH). Pacienții care dezvoltă LHH pot avea un risc crescut de hemoragie severă. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor și a simptomelor acestor evenimente, inclusiv a febrei. Factorii de risc pentru a dezvolta SEC sever includ încărcătură tumorală accentuată pre-perfuzare, infecție activă și debut precoce al febrei sau febră persistentă după 24 de ore de tratament al simptomatologiei.

Administrarea perfuziei cu CARVYKTI trebuie amânată dacă pacientul are reacții adverse grave nerezolvate induse de terapiile anterioare pentru depleție limfocitară sau de terapiile de legătură (inclusiv toxicitate cardiacă și toxicitate pulmonară), progresie rapidă a bolii și infecție activă clinic semnificativă (vezi pct. 4.2). Trebuie administrat tratamentul profilactic și terapeutic adecvat pentru infecții, iar rezolvarea completă a oricăror infecții active trebuie asigurată înainte de administrarea perfuziei cu CARVYKTI. Infecțiile pot apărea, de asemenea, concomitent cu SEC și pot crește riscul unui eveniment letal.

Înainte de administrarea perfuziei, trebuie asigurată disponibilitatea cel puțin a unei doze de tocilizumab pentru a fi utilizată în cazul apariției SEC. Centrul de tratament calificat trebuie să aibă acces la o doză suplimentară de tocilizumab în cel mult 8 ore de la administrarea fiecărei doze anterioare. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene a Medicamentelor, centrul de tratament trebuie să aibă acces la măsuri alternative adecvate în locul tocilizumab pentru a trata SEC. Pacienții trebuie monitorizați zilnic timp de 14 zile după perfuzia cu CARVYKTI într-o unitate medicală calificată și apoi periodic, timp de încă două săptămâni după perfuzia cu CARVYKTI, pentru depistarea semnelor și a simptomelor de SEC.

Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului în cazul în care apar semne sau simptome de SEC, indiferent de momentul în care apar. La primul semn de apariție a SEC, pacientul trebuie evaluat imediat în vederea spitalizării și trebuie inițiată terapia de susținere, tratamentul cu tocilizumab sau cu tocilizumab și corticosteroizi, conform indicațiilor din Tabelul 1 de mai jos.

Evaluarea LHH trebuie luată în considerare la pacienții cu SEC sever și care nu răspund la tratament. Pentru pacienții cu încărcătură tumorală mare înaintea perfuziei, debut precoce al febrei sau febră persistentă după 24 de ore, trebuie luată în considerare administrarea de tocilizumab. Pe durata manifestării SEC trebuie evitată utilizarea factorilor de creștere mieloidă, în special a factorului de stimulare a coloniilor de granulocite macrofage (GM-CSF). La pacienții cu încărcătură tumorală mare trebuie luată în considerare reducerea afectării induse de boală, de la momentul inițial cu terapie de legătură, înainte de perfuzia cu CARVYKTI (vezi pct. 4.2).

Abordarea terapeutică a sindromului de eliberare de citokine asociat cu CARVYKTI

În cazul unei suspiciuni de SEC, se va aborda terapeutic în conformitate cu recomandările din Tabelul 1. Terapia de susținere pentru SEC (inclusiv, fără a se limita la agenți antipiretici, susținere cu lichide administrate i.v., vasopresoare, administrare suplimentară de oxigen etc.) trebuie administrată în mod corespunzător. Trebuie luată în considerare efectuarea de teste de laborator pentru a monitoriza coagularea intravasculară diseminată (CID), parametrii hematologici, precum și funcția pulmonară, cardiacă, renală și hepatică. Alți anticorpi monoclonali care țintesc citokinele (de exemplu, anti-IL1 și/sau anti-TNF α) sau terapia țintită către reducerea și eliminarea celulelor T CAR pozitive pot fi luate în considerare la pacienții care dezvoltă SEC de grad înalt și LHH care rămân severe sau cu potențial letal după administrarea anterioară de tocilizumab și corticosteroizi.

Dacă există suspiciune de toxicitate neurologică concomitentă în timpul SEC, se administrează:

- Corticosteroizi în cadrul unei intervenții mai agresive pe baza clasificării SEC și toxicităților neurologice, așa cum este prezentat în Tabelele 1 și 2,
- Tocilizumab în funcție de gradul SEC, așa cum este prezentat în Tabelul 1,
- Medicamente anticonvulsivante în funcție de toxicitatea neurologică, așa cum este prezentat în Tabelul 2.

Tabelul 1: Clasificare SEC și ghid de abordare terapeutică

Grad SEC ^a	Tocilizumab ^b	Corticosteroizi ^f
Gradul 1 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\circ}$	Se poate lua în considerare administrarea tocilizumab 8 mg/kg intravenos la interval de 1 oră (a nu se depăși 800 mg).	Nu este cazul
Gradul 2 Simptomatologia necesită și răspunde la o intervenție moderată. Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\circ}$ însoțită de: Hipotensiune arterială care nu necesită administrarea de vasopresoare și/sau Hipoxie cu necesar de oxigen prin canulă nazală [°] sau balon de ventilare sau Toxicitate de organ de grad 2	Se administrează tocilizumab 8 mg/kg intravenos la interval de 1 oră (a nu se depăși 800 mg). Dacă pacientul nu răspunde la administrarea intravenoasă de lichide sau la creșterea suplimentară a aportului de oxigen, se repetă administrarea de tocilizumab la interval de 8 ore, după cum este necesar. Dacă starea pacientului nu se ameliorează în decurs de 24 ore sau în caz de progresie rapidă, se repetă administrarea de tocilizumab și se crește doza de dexametazonă (20 mg intravenos la interval de 6-12 ore). După 2 doze de tocilizumab, se ia în considerare tratament alternativ cu medicamente anticitokine ^d . Administrarea de tocilizumab se limitează la maximum 3 doze în decurs de 24 de ore sau la maximum 4 doze în total.	Se ia în considerare administrarea de metilprednisolon 1 mg/kg intravenos, de două ori pe zi sau dexametazonă (de exemplu, 10 mg intravenos la interval de 6 ore).
Gradul 3 Simptomatologia necesită și răspunde la o intervenție agresivă. Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\circ}$ însoțită de: Hipotensiune arterială care necesită utilizarea unui vasopresor, cu sau fără vasopresină și/sau Hipoxie cu necesar de oxigen cu	Similar Gradului 2	Se administrează metilprednisolon 1 mg/kg intravenos, de două ori pe zi sau dexametazonă (de exemplu, 10 mg intravenos la interval de 6 ore).

flux crescut prin canulă nazală, mască facială, mască de oxigen cu rezervor sau mască Venturi sau Toxicitate de organ de grad 3 sau creșterea valorilor serice ale transaminazelor de grad 4	Dacă starea pacientului nu se ameliorează în decurs de 24 ore sau în caz de progresie rapidă, se repetă administrarea de tocilizumab și se crește doza de dexametazonă (20 mg intravenos la interval de 6-12 ore). Dacă starea pacientului nu se ameliorează în decurs de 24 ore sau în caz de progresie rapidă, se va trece la administrarea intravenoasă de metilprednisolon 2mg/kg la interval de 12 ore). După 2 doze de tocilizumab, se ia în considerare tratament alternativ cu medicamente anticitokine^d. Administrarea de tocilizumab se limitează la maximum 3 doze în decurs de 24 de ore sau la maximum 4 doze în total.	
Gradul 4 Simptomatologie care poate pune viața în pericol. Necesită suport ventilator, hemodializă continuă veno-venoasă (CVVHD). Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ însoțită de: Hipotensiune arterială care necesită utilizarea mai multor vasopresoare (fără vasopresină) și/sau Hipoxie cu necesar de oxigen cu presiune pozitivă (de exemplu, CPAP, BiPAP, intubare și ventilație mecanică) sau Toxicitate de organ de grad 4 (fără creșterea valorilor serice ale transaminazelor)	Similar Gradului 2	Se administrează intravenos dexametazonă 20 mg la interval de 6 ore.
	După 2 doze de tocilizumab, se ia în considerare tratament alternativ cu medicamente anticitokine^d. Administrarea de tocilizumab se limitează la maximum 3 doze în decurs de 24 de ore sau la maximum 4 doze în total. Dacă starea pacientului nu se ameliorează în decurs de 24 ore, se ia în considerare administrarea de metilprednisolon (1-2 g intravenos, repetat la interval de 24 ore, după cum este necesar; se va reduce treptat doza în funcție de indicația clinică) sau de alte medicamente imunosupresoare (de exemplu, alte medicamente anti-limfocite T).	

^a Conform sistemului de clasificare ASTCT 2019 (Lee și colab., 2019), modificat pentru a include toxicitatea de organ.

^b Consultați informațiile privind prescrierea tocilizumab pentru detalii. Luați în considerare măsuri alternative (a se vedea pct. 4.2. și 4.4)

^c Atribuită SEC. Este posibil ca febra să nu fie întotdeauna prezentă concomitent cu hipotensiunea arterială sau hipoxia, deoarece poate fi mascată de intervenții, precum administrarea de antipiretice sau terapie anticitokine (de exemplu, tocilizumab sau steroizi). Absența febrei nu afectează deciziile legate de abordarea terapeutică a SEC. În acest caz, abordarea terapeutică a SEC este implementată în funcție de prezența hipotensiunii arteriale și/sau hipoxiei și a celui mai sever simptom ce nu poate fi atribuit niciunei alte cauze.

^d Anticorpii monoclonali care vizează citokinele (de exemplu, anti-IL1 cum este anakinra) pot fi luați în considerare pe baza practicii instituționale în ceea ce privește SEC fără răspuns.

^e Fluxul redus prin canula nazală este de ≤ 6 l/minut, fluxul crescut prin canula nazală este > 6 l/minut.

^f Se continuă administrarea corticosteroizilor până când evenimentul devine de Grad 1 sau mai puțin; se reduce treptat doza de steroizi dacă expunerea totală la corticosteroizi este mai mare de 3 zile.

Toxicități neurologice

Toxicitățile neurologice apar frecvent după tratamentul cu CARVYKTI și fi pot fi letale sau pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.8). Toxicitățile neurologice au inclus SNCESI, reacții adverse motorii și

toxicitate neurocognitivă (MTN) cu semne și simptome de parkinsonism, sindrom Guillain-Barré, neuropatii periferice și paralizii ale nervilor cranieni. Pacienții trebuie consiliați cu privire la semnele și simptomele acestor toxicități neurologice și la debutul tardiv al unora dintre aceste toxicități. Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală pentru evaluare și gestionare suplimentare, în orice moment în care survin semnele sau simptomele oricăreia dintre aceste toxicități neurologice.

Sindromul de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare ale sistemului imun (SNCESI)

Pacienții cărora li se administrează CARVYKTI pot prezenta SNCESI letale sau care pun viața în pericol în urma tratamentului cu CARVYKTI, inclusiv înainte de debutul SEC, concomitent cu SEC, după rezolvarea SEC sau în absența SEC. Simptomatologia a inclus afazie, vorbire lentă, disgrafie, encefalopatie, nivel scăzut de conștiență și stare de confuzie.

La pacienții cu încărcătură tumorală mare trebuie luată în considerare reducerea afectării induse de boală de la momentul inițial, cu terapie de legătură, înainte de perfuzia cu CARVYKTI, ceea ce ar putea reduce riscul de dezvoltare a toxicității neurologice (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor sau a simptomelor de SNCESI timp de patru săptămâni după perfuzie. La primul semn de apariție a SNCESI, pacientul trebuie evaluat imediat în vederea spitalizării și trebuie inițiată terapia de susținere, conform indicațiilor din Tabelul 2 de mai jos. Depistarea precoce a SEC sau a SNCESI și administrarea unui tratament agresiv pot fi importante în prevenirea apariției sau a agravării toxicității neurologice. Se recomandă monitorizarea continuă a pacienților pentru depistarea semnelor și a simptomelor de toxicitate neurologică după recuperarea în urma SEC și/sau a SNCESI.

Abordarea terapeutică a toxicității neurologice asociate cu CARVYKTI

La primul semn de toxicitate neurologică, inclusiv SNCESI, trebuie luată în considerare evaluarea neurologică. Se elimină alte cauze ale simptomelor neurologice. Se administrează terapie intensivă și terapie de susținere pentru toxicitățile neurologice care pot pune viața în pericol.

Dacă există suspiciune de SEC concomitent în timpul unui eveniment de toxicitate neurologică, se administrează:

- Corticosteroizi în cadrul unei intervenții mai agresive pe baza clasificării SEC și toxicităților neurologice, așa cum este prezentat în Tabelele 1 și 2,
- Tocilizumab în funcție de gradul SEC, așa cum este prezentat în Tabelul 1,
- Medicamente anticonvulsivante în funcție de toxicitatea neurologică, așa cum este prezentat în Tabelul 2.

Tabelul 2: Ghid de abordare terapeutică a SNCESI

Grad SNCESI^a	Corticosteroizi
Gradul 1 Scor ECI 7-9 ^b sau nivel scăzut de conștiență: se trezește spontan	Se ia în considerare administrarea intravenoasă de dexametazonă ^c 10 mg la interval de 6-12 ore, timp de 2 până la 3 zile. Se ia în considerare administrarea de tratament anticonvulsivant, fără efect sedativ (de exemplu, levetiracetam) în vederea profilaxiei convulsiilor.

Gradul 2 Scor ECI 3-6^b sau nivel scăzut de conștiență: se trezește la auzul vocii.	Se administrează dexametazonă^c 10 mg intravenos la interval de 6 ore, timp de 2-3 zile sau o perioadă de timp mai lungă dacă simptomatologia persistă. Se ia în considerare reducerea treptată a dozei de steroizi dacă expunerea totală la corticosteroizi este mai mare de 3 zile. Se ia în considerare administrarea de tratament anticonvulsivant, fără efect sedativ (de exemplu, levetiracetam) în vederea profilaxiei convulsiilor.
Gradul 3 Scor ECI 0-2^b (Dacă scorul ECI este 0, dar pacientul poate fi stimulat (de exemplu, este treaz și are afazie globală) și este capabil să efectueze evaluarea) sau nivel scăzut de conștiență: se trezește numai la stimulare tactilă sau convulsii, fie: • orice convulsie cu manifestare clinică, focală sau generalizată, care se rezolvă rapid sau • episoade non-convulsive pe EEG, care se rezolvă prin intervenție sau presiune intracraniană crescută: edem focal/local la investigația de neuroimagică^d.	Se administrează dexametazonă^c 10-20 mg intravenos la interval de 6 ore. Dacă starea pacientului nu se ameliorează după 48 ore sau toxicitatea neurologică se agravează, se crește doza de dexametazonă^c la cel puțin 20 mg intravenos la interval de 6 ore; se începe reducerea treptată a dozei în decurs de 7 zile, SAU se trece la administrarea de doze mari de metilprednisolon (1 g/zi, repetat la interval de 24 ore dacă este necesar; se reduce treptat doza în funcție de indicația clinică). Se ia în considerare administrarea de tratament anticonvulsivant, fără efect sedativ (de exemplu, levetiracetam) în vederea profilaxiei convulsiilor.
Gradul 4 Scor ECI 0^b (Pacientul nu poate fi stimulat și nu este capabil să efectueze evaluarea ECI) sau nivel scăzut de conștiență fie: • pacientul nu poate fi stimulat sau necesită stimuli tactili repetitivi pentru a fi stimulat sau • stupoare sau comă, sau convulsii, fie: • convulsie prelungită (> 5 minute) care poate pune viața în pericol sau • convulsii repetitive cu manifestare clinică sau electrică, fără revenire la starea inițială între convulsii,	Se administrează dexametazonă^c 10-20 mg intravenos la interval de 6 ore. Dacă starea pacientului nu se ameliorează după 24 ore sau toxicitatea neurologică se agravează se trece la administrarea de doze mari de metilprednisolon (1-2 g/zi, repetat la interval de 24 ore dacă este necesar; se reduce treptat doza în funcție de indicația clinică). Se ia în considerare administrarea de tratament anticonvulsivant, fără efect sedativ (de exemplu, levetiracetam) în vederea profilaxiei convulsiilor.

sau rezultate motorii ^c : - deficit motor focal cum ar fi hemipareza sau parapareza, sau presiune intracraniană crescută/edem cerebral, cu semne/simptome precum: - edem cerebral difuz la investigația neuroimagică sau - postură de decerebrare sau decorticalizare sau - paralizie a nervului cranian VI sau - edem papilar sau - triada Cushing.	În caz de suspiciune de presiune intracraniană crescută/edem cerebral, se ia în considerare hiperventilația și terapia hiperosmolară. Se administrează doze mari de metilprednisolon (1-2 g/zi, repetat la interval de 24 ore dacă este necesar; se reduce treptat doza în funcție de indicația clinică) și se ia în considerare consult neurologic și/sau neurochirurgie.
---	--

EEG=Electroencefalograma; ECI=encefalopatie asociată celulelor imune efectoare; PIC = presiune intracraniană

Notă: gradul și abordarea terapeutică ale SNCESI sunt definite în funcție de cel mai sever eveniment (scor ECI, nivel de conștiență, convulsii, rezultate motorii, presiune intracraniană crescută/edem cerebral), care nu poate fi atribuit niciunei alte cauze.

^a Criteriile ASTCT 2019 de clasificare a Toxicității neurologice (Lee și colab., 2019).

^b Dacă pacientul poate fi stimulat și este apt pentru evaluarea ECI (encefalopatiei asociate celulelor imune efectoare), aceasta se va realiza conform Tabelului 3 de mai jos.

^c Toate referirile la administrarea de dexametazonă înseamnă dexametazonă sau echivalent.

^d Hemoragia intracraniană cu sau fără edem asociat nu este considerată o caracteristică a neurotoxicității și nu este inclusă în clasificarea SNCESI. Poate fi clasificată conform criteriilor CTCAE versiunea 5.0.

^e Tremorul și mioclonia asociate terapiei cu celule efectoare imune pot fi clasificate conform CTCAE versiunea 5.0, dar nu sunt incluse în clasificarea SNCESI.

Tabelul 3: Evaluarea encefalopatiei asociate cu celulele efectoare imune (ECI)

Instrumentul pentru evaluarea encefalopatiei asociate cu celulele efectoare imune (ECI)^a	
	Puncte
Orientare: orientarea față de an, lună, oraș, spital	4
Numire: numește 3 obiecte (de exemplu, arată spre ceas, stilou, buton)	3
Urmarea comenzilor: (de exemplu, „Arată-mi 2 degete” sau „Închide ochii și scoate limba”)	1
Scriere: capacitatea de a scrie o propoziție standard	1
Atenție: numără în ordine descrescătoare din zece în zece de la 100	1

^a Evaluare scor Instrument ECI:

- Scor 10: Nicio afectare
- Scor 7-9: SNCESI de gradul 1
- Scor 3-6: SNCESI de gradul 2
- Scor 0-2: SNCESI de gradul 3
- Scor 0: pacientul nu poate fi stimulat și nu este apt să efectueze evaluarea ICE: ICANS de gradul 4

Tulburări motorii și toxicitate neurocognitivă, cu semne și simptome de parkinsonism

Toxicitatea neurologică cu tulburări motorii și toxicitatea neurocognitivă cu semne și simptome de parkinsonism au fost raportate în studiile cu CARVYKTI. S-a observat un grup de simptome cu debut variabil care acoperă mai mult de un domeniu de simptome, incluzând tulburări motorii (de exemplu, micrografie, tremor, bradikinezie, rigiditate, postură înclinată, mers târșăit), cognitive (de exemplu, pierderi de memorie, tulburări de atenție, confuzie) și schimbări de personalitate (de exemplu, expresivitate facială redusă, aplatizare emoțională, facies mascat, apatie), adesea cu debut discret (de exemplu, micrografia, aplatizarea emoțională), care au progresat în cazul unora dintre pacienți până la incapacitatea de a lucra sau de a avea grijă de sine. Majoritatea acestor pacienți au prezentat o combinație de doi sau mai mulți factori, cum ar fi încărcătura tumorală mare la momentul inițial

(celule plasmatică din măduva osoasă $\geq 80\%$ sau valoare a M spike seric ≥ 5 g/dl sau lanț ușor liber seric ≥ 5000 mg/l), SEC anterior de gradul 2 sau mai mare, SNCESI anterior, grad crescut de expansiune și persistență a celulelor T CAR. Tratamentul cu levodopa/carbidopa (n=4) nu a fost eficient în ameliorarea simptomatologiei la acești pacienți.

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de parkinsonism care poate avea debut tardiv, iar abordarea terapeutică constă în terapie de susținere.

Sindromul Guillain-Barré

Sindromul Guillain-Barré (SGB) a fost raportat după tratamentul cu CARVYKTI. Simptomele raportate includ simptomele corespunzătoare variantei Miller-Fisher a SGB, slăbiciune motorie, tulburări de vorbire și poliradiculonevrită (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru SGB. Pacienții care prezintă neuropatie periferică trebuie evaluați pentru SGB. Tratamentul cu imunoglobulină intravenoasă (IgIV) și efectuarea de plasmafereză trebuie luate în considerare, în funcție de severitatea toxicității.

Neuropatie periferică

Apariția neuropatiei periferice, incluzând tulburări senzitive, motorii sau atât senzitive cât și motorii, a fost raportată în studiile cu CARVYKTI.

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de neuropatie periferică. Tratamentul de scurtă durată cu corticosteroizi sistemici trebuie luat în considerare în funcție de severitatea și progresia semnelor și simptomelor.

Paralizia de nervi cranieni

În studiile cu CARVYKTI a fost raportată apariția paraliziei nervului cranian 7, 3, 5 și 6, paralizia putând fi uneori bilaterală, agravarea paraliziei nervilor cranieni după ameliorare și apariția neuropatiei periferice la pacienții cu paralizie de nervi cranieni.

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de paralizie de nervi cranieni. Tratamentul de scurtă durată cu corticosteroizi sistemici trebuie luat în considerare, în funcție de severitatea și progresia semnelor și simptomelor.

Citopenii prelungite și recurente

Pacienții pot prezenta citopenii prelungite timp de mai multe săptămâni după chimioterapia pentru depleție limfocitară și perfuzia cu CARVYKTI, iar abordarea lor terapeutică trebuie să fie conformă recomandărilor standard. În studiile clinice cu CARVYKTI aproape toți pacienții au avut reacții adverse sub formă de citopenie de grad 3 sau 4. Majoritatea pacienților au avut o mediană a intervalului de timp de la administrarea perfuziei până la primul debut al citopeniei de grad 3 sau 4 de mai puțin de două săptămâni, cei mai mulți pacienți recuperându-se până la gradul 2 sau mai puțin până la Ziua 30 (vezi pct. 4.8).

Valorile sanguine trebuie monitorizate înainte și după administrarea perfuziei cu CARVYKTI. Pentru trombocitopenie, trebuie luată în considerare terapia de susținere cu transfuzii. Neutropenia prelungită este asociată cu risc crescut de infecție. Factorii de creștere mieloidă, în special GM-CSF, au potențialul de a agrava simptomele SEC și nu sunt recomandați în primele 3 săptămâni după perfuzia cu CARVYKTI sau până la rezolvarea SEC.

Infecțiile grave și neutropenia febrilă

Infecții grave, inclusiv infecții care pun viața în pericol sau infecții letale, au apărut la pacienți după administrarea perfuziei cu CARVYKTI (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și a simptomelor de infecție înainte de tratamentul cu CARVYKTI și trebuie tratați în mod corespunzător. Trebuie administrate antibiotice în scop profilactic în conformitate cu recomandările standard. Se cunoaște faptul că infecțiile cauzează complicații în evoluția și abordarea terapeutică a SEC concomitent. Pacienții cu infecție activă clinic semnificativă nu trebuie să înceapă tratamentul cu CARVYKTI până când infecția nu este controlată.

În cazul apariției neutropeniei febrile, prezența infecției trebuie evaluată și abordată terapeutic cu antibiotice cu spectru larg, lichide și alte forme de terapie de susținere, după cum este indicat din punct de vedere medical.

Pacienții tratați cu CARVYKTI pot prezenta un risc crescut de infecții severe/letale cu COVID-19. Pacienții trebuie consiliați cu privire la importanța măsurilor de prevenție.

Reactivarea virală

Reactivarea virusului hepatitic B (HBV), în unele cazuri conducând la hepatită fulminantă, insuficiență hepatică și deces, poate apărea la pacienții cărora li se administrează medicamente direcționate împotriva celulelor B.

În prezent nu există experiență în procesul de fabricare a CARVYKTI pentru pacienții testați pozitivi la infecția cu HIV, infecție activă cu HBV sau infecție activă cu HCV. Testele pentru depistarea infecției cu HBV, HCV și HIV, precum și cu alți agenți infecțioși trebuie efectuate înainte de colectarea celulelor în vederea fabricării medicamentului (vezi pct. 4.2).

Hipogamaglobulinemie

Hipogamaglobulinemia poate apărea la pacienții cărora li se administrează CARVYKTI.

Valorile imunoglobulinei trebuie monitorizate după tratamentul cu CARVYKTI; la valori ale IgG <400 mg/dl se administrează IgIV. Abordarea terapeutică se efectuează în conformitate cu ghidurile standard, incluzând profilaxie cu antibiotice sau agenți antivirali și monitorizarea pentru depistarea infecțiilor.

Afecțiuni maligne secundare, inclusiv de origine mieloidă și limfocitară T

Pacienții tratați cu CARVYKTI pot dezvolta afecțiuni maligne secundare. Tumorile maligne cu limfocite T au fost raportate în urma tratamentului împotriva tumorilor maligne hematologice prin terapie cu limfocite T care conțin receptori de antigen himeric (CAR), îndreptată către BCMA sau CD19, inclusiv CARVYKTI. Tumorile maligne cu limfocite T, inclusiv tumorile maligne CAR pozitive, au fost raportate în săptămânile și până la câțiva ani după administrarea unei terapii cu limfocite T care conțin un receptor de antigen himeric (CAR), îndreptată către CD19 sau BCMA. S-au înregistrat decese.

Pacientul trebuie monitorizat pe toată durata vieții pentru depistarea afecțiunilor maligne secundare. În cazul apariției unei afecțiuni maligne secundare, compania trebuie contactată pentru a obține instrucțiuni privind recoltarea de probe de la pacient în vederea testării.

După perfuzia cu CARVYKTI, la pacienți au apărut cazuri de sindrom mielodisplazic (SMD) și de leucemie mieloidă acută (LMA), inclusiv cazuri cu evoluție letală (vezi pct. 4.8).

Interferența cu testarea virologică

Din cauza porțiunilor limitate și scurte de informații genetice identice între vectorul lentiviral utilizat pentru a crea CARVYKTI și HIV, unele teste cu acid nucleic pentru HIV (NAT) pot genera rezultate fals pozitive.

Donarea de sânge, organe, țesuturi și celule

Pacienții tratați cu CARVYKTI nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule pentru transplant. Această informație este menționată în Cardul de atenționare al pacientului care trebuie să îi fie furnizat pacientului.

Hipersensibilitate

Pot apărea reacții alergice asociate cu perfuzia cu CARVYKTI. Reacțiile de hipersensibilitate grave, inclusiv anafilaxia, pot fi atribuite dimetil sulfoxidului (DMSO) sau reziduurilor de kanamicină din compoziția CARVYKTI. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție timp de 2 ore după perfuzie pentru

semne și simptome de reacții severe. Trebuie tratați cu promptitudine iar abordarea terapeutică trebuie să fie adecvată, în funcție de severitatea reacției de hipersensibilitate.

Urmărire pe termen lung

Se așteaptă ca pacienții să fie înrolați și urmăriți într-un registru cu scopul de a înțelege mai bine siguranța și eficacitatea CARVYKTI.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile farmacocinetice sau farmacodinamice ale CARVYKTI cu alte medicamente.

Administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute a inhiba funcția celulelor T nu a fost studiată oficial. Administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute a stimula funcția celulelor T nu a fost investigată, iar efectele nu sunt cunoscute.

În cadrul studiilor clinice cu CARVYKTI, la unii pacienți a fost necesară administrarea de tocilizumab, corticosteroizi și anakinra pentru abordarea terapeutică a SEC. CARVYKTI continuă să se extindă și să persiste după administrarea de tocilizumab. În studiul MMY2001, pacienții cărora li s-a administrat tocilizumab (n=68) au avut C_{max} și ASC_{0-28} zile mai mari cu 81% și, respectiv, 72% comparativ cu pacienții cărora nu li se administrase tocilizumab (n=29). Pacienții cărora li s-a administrat corticosteroizi (n=28) au avut C_{max} și ASC_{0-28} zile mai mari cu 75% și, respectiv, 112% comparativ cu pacienții cărora nu li se administrase corticosteroizi (n=69). De asemenea, pacienții cărora li s-a administrat anakinra (n=20) au avut C_{max} și ASC_{0-28} zile mai mari cu 41% și, respectiv, 72% comparativ cu pacienții cărora nu li se administrase anakinra (n=77). Rezultatele legate de tocilizumab și corticosteroid din studiul MMY3002 au fost în concordanță cu cele din studiul MMY2001.

Vaccinuri cu virus viu

Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virusuri vii în timpul sau după tratamentul cu CARVYKTI nu a fost studiată. Ca măsură de precauție, vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii nu este recomandată timp de cel puțin 6 săptămâni înainte de inițierea chimioterapiei pentru depleție limfocitară, în timpul tratamentului cu CARVYKTI și până la recuperarea imunitară după tratamentul cu CARVYKTI.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/contracepția la bărbați și femei

Înainte de inițierea tratamentului cu CARVYKTI, trebuie verificată prezența sarcinii la femeile cu potențial fertil.

Datele privind expunerea sunt insuficiente pentru a se face o recomandare privind durata contracepției după tratamentul cu CARVYKTI.

În studiile clinice, pacientelor aflate la vârsta fertilă li s-a recomandat să utilizeze o metodă contraceptivă foarte eficientă, iar pacienților care aveau partenere aflate la vârsta fertilă sau ale căror partenere erau gravide li s-a recomandat să utilizeze o metodă contraceptivă de tip barieră timp de un an de la administrarea CARVYKTI.

Pentru informații privind necesitatea contracepției la pacienții cărora li se administrează chimioterapie pentru depleție limfocitară, consultați informațiile privind prescrierea pentru chimioterapie pentru depleție limfocitară.

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea CARVYKTI la femeile gravide. Nu s-au efectuat studii la animale cu CARVYKTI privind toxicitatea asupra funcției de reproducere sau a dezvoltării. Nu se cunoaște dacă CARVYKTI poate fi transferat către făt și dacă poate determina toxicitate fetală.

Prin urmare, CARVYKTI nu este recomandat la femeile gravide sau cu potențial fertil care nu folosesc metode de contracepție. Femeile gravide trebuie informate despre posibilele riscuri pentru făt. Sarcina după tratamentul cu CARVYKTI trebuie discutată cu medicul curant.

Femeile gravide cărora li s-a administrat CARVYKTI pot prezenta hipogamaglobulinemie. Este indicată evaluarea valorilor imunoglobulinei la nou-născuții ale căror mame au urmat tratament cu CARVYKTI.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă CARVYKTI se excretă în laptele matern uman. Femeile care alăptează trebuie informate cu privire la riscul potențial pentru sugar.

În urma administrării CARVYKTI, decizia de a lua în considerare alăptarea trebuie discutată cu medicul curant.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date pentru efectul CARVYKTI asupra fertilității. Efectele CARVYKTI asupra fertilității masculine și feminine nu au fost evaluate în studii la animale (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

CARVYKTI are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Din cauza potențialelor evenimente neurologice, pacienții cărora li se administrează CARVYKTI sunt expuși riscului de alterare sau scădere a nivelului de conștiență sau a coordonării în primele 8 săptămâni după administrarea perfuziei cu CARVYKTI (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie sfătuiți să se abțină de la a conduce vehicule sau de la a desfășura activități sau ocupații periculoase cum ar fi folosirea de utilaje grele sau potențial periculoase în perioada imediat următoare și în cazul în care apar noi simptome neurologice.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea siguranței CARVYKTI s-a bazat pe un total de 396 de pacienți adulți cu mielom multiplu cărora li s-au administrat perfuzii cu CARVYKTI în trei studii clinice în regim deschis: studiul MMY2001 (N=106), care a inclus pacienți din cohorta principală din faza 1b/2 (Statele Unite; n=97) și o cohortă suplimentară (Japonia; n=9), studiul de fază 2 MMY2003 (N=94) și studiul de fază 3 MMY3002 (N=196). Pacienții care finalizează studiul MMY2001, MMY2003, sau MMY3002 sunt eligibili să se înroleze într-un studiu separat de urmărire pe termen lung (MMY4002).

Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu CARVYKTI ($\geq 20\%$) au fost neutropenie (90%), pirexie (85%), SEC (83%), trombocitopenie (60%), anemie (60%), durere musculoscheletală (40%), limfopenie (38%), fatigabilitate (35%), leucopenie (34%), hipotensiune arterială (34%), hipogamaglobulinemie (33%), diaree (32%), infecție a tractului respirator superior 32%), creștere a valorilor serice ale transaminazelor (26%), cefalee (25%), greață (23%) și tuse (22%).

Reacții adverse grave au apărut la 44% dintre pacienți; reacțiile adverse grave raportate la $\geq 2\%$ dintre pacienți au fost SEC (11%), pneumonie (9%), septicemie (5%), infecție virală (5%), neutropenie (4%), paralizii ale nervilor cranieni (4%), SNCESI (4%), encefalopatie (3%), infecție a tractului respirator superior (3%), infecții bacteriene (2%), gastroenterită (2%), neutropenie febrilă (2%), trombocitopenie (2%), limfohistiocitoză hemofagocitară (2%), disfuncție motorie (2%), dispnee (2%), diaree (2%) și insuficiență renală (2%).

Cele mai frecvente reacții adverse non-hematologice de grad ≥ 3 ($\geq 5\%$) au fost creșterea valorilor serice ale transaminazelor (11%), pneumonie (11%), neutropenie febrilă (8%), septicemie (7%), pirexie (7%), valori crescute ale gama-glutamyltransferazei (6%), hipotensiune arterială (6%), infecție bacteriană (5%) și hipogamaglobulinemie (5%).

Cele mai frecvente tulburări hematologice ($\geq 20\%$) de grad ≥ 3 au fost neutropenie (89%), trombocitopenie (45%), anemie (44%), limfopenie (36%) și leucopenie (33%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 4 prezintă rezumatul reacțiilor adverse care au apărut la pacienții tratați cu CARVYKTI. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, acolo unde este relevant, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 4: Reacții adverse la pacienții cu mielom multiplu tratați cu CARVYKTI

Aparate, sisteme, organe	Frecvență	Reacție adversă	Incidența (%)	
			Toate gradele	grad ≥ 3
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecție bacteriană ^{*#}	14	5
		Infecție a tractului respirator superior [*]	32	2
		Infecție virală [*]	19	4
		Pneumonie ^{*#}	14	11
	Frecvente	Septicemie ^{1#}	9	7
		Gastroenterită ²	6	1
		Infecție a tractului urinar ³	5	2
		Infecție fungică [*]	3	<1
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi).	Frecvente	Tumori maligne secundare de origine mieloidă [#]	4	4
	Mai puțin frecvente	Tumori maligne secundare de origine limfocitară T	1	1
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Neutropenie [*]	90	89
		Trombocitopenie	60	45
		Anemie ⁴	60	44
		Leucopenie	34	33
		Limfopenie	38	36
		Coagulopatie ⁵	12	3
	Frecvente	Neutropenie febrilă	8	8
		Limfocitoză	3	1
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte frecvente	Hipogamaglobulinemie [*]	33	5
		Sindrom de eliberare de citokine [#]	83	4
	Frecvente	Limfohistiocitoză hemofagocitară [#]	3	2
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Hipocalcemie	16	3
		Hipofosfatemie	17	4
		Apetit scăzut	16	1
		Hipopotasemie	17	2
		Hipoalbuminemie	11	<1
		Hiponatremie	10	2
		Hipomagnezemie	12	<1

		Hiperferitinemie ⁶	10	2
Tulburări psihice	Frecvente	Delir ⁷	3	<1
		Schimbări de personalitate ⁸	3	1
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Encefalopatie ^{9#}	14	3
		Sindrom de neurotoxicitate asociat cu celulele imune efectoare [#]	11	2
		Disfuncție motorie ¹⁰	13	2
		Amețeală*	13	1
		Cefalee	25	0
		Tulburare de somn ¹¹	10	1
	Frecvente	Afazie ¹²	5	<1
		Paralizii ale nervilor cranieni ¹³	7	1
		Pareză ¹⁴	1	<1
		Ataxie ¹⁵	4	<1
		Tremor*	5	<1
		Neurotoxicitate [#]	1	1
		Neuropatie periferică ¹⁶	7	1
	Mai puțin frecvente	Sindromul Guillain-Barre	<1	<1
Tulburări cardiace	Foarte frecvente	Tahicardie*	14	1
	Frecvente	Aritmii cardiace ¹⁷	4	2
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipotensiune arterială*	34	6
		Hipertensiune arterială	11	4
		Hemoragie ^{18#}	11	2
	Frecvente	Tromboză*	4	1
		Sindrom de scurgere capilară	1	0
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Hipoxie*	13	4
		Dispnee ^{19#}	14	3
		Tuse*	22	0
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree ²⁰	32	3
		Greață	23	<1
		Vărsături	12	0
		Constipație	15	0
	Frecvente	Durere abdominală*	9	0
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hiperbilirubinemie	3	1
Tulburări ale țesutului cutanat și subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie*	9	0
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Durere musculoscheletală*	40	3
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Insuficiență renală ²¹	7	4
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Pirexie	85	7
		Fatigabilitate*	35	4
		Frisoane	15	0
		Edem ²²	16	1
		Durere*	11	1

Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Creștere a valorilor serice ale transaminazelor*	26	11
		Valoare crescută a gama-glutamyltransferazei	10	6
	Frecvente	Valoare crescută a proteinei C reactive	7	1
		Valoare crescută a fosfatazei alcaline în sânge	8	3

Reacțiile adverse sunt raportate utilizând MedDRA, versiunea 26.1

Include rezultatele letale.

* Pe baza termenului grupat.

- 1 Septicemia include bacteriemie, septicemie bacteriană, sepsis cu Candida, bacteriemie legată de dispozitive, bacteriemie cu Enterococ, septicemie cu Enterococ, septicemie cu *Haemophilus*, septicemie neutropenică, bacteriemie cu *Pseudomonas*, septicemie cauzată de *Pseudomonas*, septicemie, șoc septic, bacteriemie cu Stafilococ, septicemie cu Streptococ, candidoză sistemică și urosepsis.
- 2 Gastroenterita include enterocolita bacteriană, enterocolita infecțioasă, enterocolita virală, enterocolita virală, infecția cu enterovirus, gastroenterita, criptosporidioza, gastroenterita cu rotavirus, gastroenterita cu Salmonella, gastroenterita virală, gastroenterita cu Escherichia coli, infecția gastrointestinală și infecția intestinului gros.
- 3 Infecția tractului urinar include cistita, infecția tractului urinar cu Escherichia, infecția tractului urinar, infecția bacteriană a tractului urinar și infecția virală a tractului urinar.
- 4 Anemia include anemie, anemie hipocromă, anemie prin deficit de fier (feriprivă) și paloare.
- 5 Coagulopatia include prelungirea timpului de tromboplastină parțial activat, scăderea concentrației plasmatice de fibrinogen, valori anormale la testele de coagulare, prelungirea timpului de coagulare, coagulopatia, coagularea intravasculară diseminată, creșterea concentrației, hipofibrinogenemie, creșterea raportului internațional normalizat, creșterea concentrației plasmatice de protrombină și prelungirea timpului de protrombină.
- 6 Hiperferitinemia include hiperferitinemie și valori crescute ale feritinei serice
- 7 Delirul include agitație, delir, dezorientare, stare de euforie, halucinații, iritabilitate și neliniște.
- 8 Modificările de personalitate includ labilitate afectivă, apatie, apatie emoțională, indiferență, schimbări de personalitate și expresivitate facială redusă.
- 9 Encefalopatia include amnezie, bradifrenie, tulburare cognitivă, stare de confuzie, nivel scăzut de conștiență, tulburări de atenție, encefalopatie, letargie, tulburări de memorie, tulburări mentale, modificări ale statusului mental, retard psihomotor și răspuns lent la stimuli.
- 10 Disfuncțiile motorii includ agrafie, bradikinezie, rigiditate sacadată, coordonare anormală, disgrafie, tulburare extrapiramidală, ptoză palpebrală, micrografie, disfuncție motorie, rigiditate musculară, spasme musculare, spasticitate musculară, slăbiciune musculară, mioclonus, parkinsonism postură anormală și stereotipizare.
- 11 Tulburarea de somn include hipersomnia, insomnia, tulburări de somn și somnolență.
- 12 Afazia include afazie, disartrie, vorbire lentă și tulburări de vorbire.
- 13 Paralizia de nervi cranieni include paralizia Bell, paralizia unui nerv cranian, disfuncția nervului facial, paralizia nervului facial, pareză facială, paralizia nervului cranian III, paralizia nervului trigemen și paralizia nervului cranian VI.
- 14 Pareza include pareza, hemipareza, și paralizia nervului peronier.
- 15 Ataxia include tulburare de echilibru, dismetrie și tulburare de mers.
- 16 Neuropatie periferică include neuropatie periferică, neuropatie motorie periferică, neuropatie senzitivă și motorie periferică, neuropatie senzitivă periferică și polineuropatie.
- 17 Aritmiile cardiace includ fibrilație atrială, flutter atrial, bloc atrioventricular complet, bloc atrioventricular de gradul II, tahicardie supraventriculară, extrasistole ventriculare și tahicardie ventriculară.
- 18 Hemoragia include hemoragia la locul de inserție a cateterului, hemoragia cerebrală, hemoragia conjunctivală, contuzia, epistaxisul, contuzia oculară, hemoragia gastrointestinală, hematemeza, hematochezia, hematomul, hematuria, hemoptizia, hematom la locul perfuziei, hemoragia gastrointestinală inferioară, contuzia orală, postprocedurală, hemoragia pulmonară, hemoragia retiniană, hemoragia subarahnoidiană și hematomul subdural.
- 19 Dispneea include insuficiență respiratorie acută, dispnee, dispnee la efort, insuficiență respiratorie, tahipnee și wheezing.
- 20 Diareea include colita și diareea.
- 21 Insuficiența renală include afectarea renală acută, creștere a creatininemiei, boală renală cronică, insuficiență renală și afectare renală.
- 22 Edemul include edem facial, retenție de lichide, edem generalizat, hipervolemie, edem localizat, edem periferic, edem la nivelul palatului, edem periorbital, tumefacție periferică, congestie pulmonară, edem pulmonar, edem scrotal și umflarea limbii.

Dintre cei 196 de pacienți din studiul MMY3002, 20 de pacienți care prezentau boală cu risc crescut au avut o progresie precoce și rapidă după administrarea terapiei de legătură, înainte de perfuzia cu

CARVYKTI și au primit CARVYKTI ca tratament ulterior (vezi punctul *Studii clinice*). La acești pacienți, MNT a fost raportat la un pacient (5%) și a fost de severitate ușoară (grad 1 sau 2). SEC a fost raportat cu o rată mai mare pentru gradul 3 și gradul 4 (25%), inclusiv evenimente de SEC complicate cu LHH (10%) sau CID (10%). SNCESI a fost raportat cu o rată mai mare (35%) și o severitate mai mare (10%) pentru gradul 3. Cinci pacienți au decedat din cauza unor evenimente letale legate de administrarea CARVYKTI (2 din cauza hemoragiei în contextul LHH sau CID și 3 din cauza unor infecții letale).

Descrierea anumitor reacții adverse

Sindrom de eliberare de citokine

SEC a fost raportat la 83% dintre pacienți (n=330); 79% (n=314) dintre pacienți au prezentat evenimente de SEC de grad 1 sau grad 2, 4% (n=15) dintre pacienți au prezentat evenimente de SEC de grad 3 sau grad 4 și < 1% (n=1) dintre pacienți au prezentat evenimente de SEC de grad 5. Nouăzeci și opt la sută dintre pacienți (n=324) s-au recuperat după SEC. Durata SEC a fost ≤ 18 zile pentru toți pacienții, cu excepția unuia, care a avut o durată a SEC de 97 de zile, cu complicații cauzate de LHH secundară, cu un rezultat letal ulterior. Cele mai frecvente (≥ 10%) semne și simptome asociate cu SEC includ pirexie (82%), hipotensiune arterială (28%), valoare serică crescută a aspartat aminotransferazei (AST) (12%) și hipoxie (10%). Vezi pct. 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și abordarea terapeutică.

Toxicități neurologice

Toxicitatea neurologică a apărut la 23% dintre pacienți (n=90); 6% (n=22) dintre pacienți au prezentat toxicitate neurologică de grad 3 sau grad 4 și 1% (n=3) dintre pacienți au prezentat toxicitate neurologică de grad 5 (un pacient din cauza SNCESI, un pacient din cauza toxicității neurologice cu semne și simptome de parkinsonism prezente și un pacient din cauza encefalopatiei). În plus, unsprezece pacienți au decedat, prezentând toxicitate neurologică la momentul decesului; opt decese s-au datorat infecțiilor (inclusiv două decese la pacienți cu semne și simptome de parkinsonism prezente, așa cum se va discuta mai jos) și câte un deces din cauza insuficienței respiratorii, a stopului cardio-respirator și a hemoragiei intraparenchimatoase. Consultați pct. 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și abordarea terapeutică.

Sindromul de neurotoxicitate asociat cu celulele efectorie ale sistemului imun (SNCESI)

În studiile cumulate (N=396), SNCESI a apărut la 11% dintre pacienți (n=45), 2% (n=8) fiind de grad 3 sau grad 4 și <1% (n=1) de grad 5 conform clasificării SNCESI. Simptomele au inclus afazie, vorbire lentă, disgrafie, encefalopatie, nivel scăzut de conștiință și stare de confuzie. Mediana intervalului de timp de la perfuzia cu CARVYKTI până la primul debut al SNCESI a fost de 8 zile (interval: 2 până la 15 zile, cu excepția unui pacient cu debut la 26 de zile) și mediana duratei a fost de 3 zile (interval: 1 până la 29 zile, cu excepția unui pacient care a decedat ulterior, la 40 de zile).

Tulburări motorii și toxicitate neurocognitivă, cu semne și simptome de parkinsonism

Din cei 89 de pacienți din studiile cumulate (N=396) care au prezentat neurotoxicitate de orice tip, nouă pacienți de sex masculin au prezentat toxicitate neurologică cu mai multe semne și simptome de parkinsonism, în afară de SNCESI. Gradele maxime de toxicitate ale parkinsonismului au fost: gradul 1 (n=1), gradul 2 (n=2), gradul 3 (n=6). Mediana debutului semnelor și simptomelor de parkinsonism a fost de 38 de zile (interval: 14 până la 914 zile) de la perfuzia cu CARVYKTI. Un pacient (Grad 3) a decedat din cauza toxicității neurologice cu semne și simptome de parkinsonism prezente la 247 de zile după administrarea CARVYKTI, iar doi pacienți (Grad 2 și Grad 3) cu semne și simptome de parkinsonism prezente au decedat din cauze infecțioase la 162 și 119 zile după administrarea CARVYKTI. Un pacient s-a recuperat (Grad 3). În cazul celorlalți 5 pacienți, simptomele de parkinsonism s-au menținut până la 996 de zile după administrarea CARVYKTI. Toți cei 9 pacienți au avut antecedente de CRS (n=1 Grad 1; n=6 Grad 2; n=1 Grad 3; n=1 Grad 4), în timp ce 6 din cei 9 pacienți au avut anterior SNCESI (n=5 Grad 1, n=1 Grad 3).

Sindromul Guillain-Barré

În studiile cumulate (N=396), s-a raportat că un pacient a prezentat SGB după tratamentul cu CARVYKTI. Deși simptomatologia SGB s-au îmbunătățit după ce a primit tratament cu steroizi și

IgIV, pacientul a decedat la 139 de zile după administrarea CARVYKTI din cauza encefalopatiei post-gastroenterită cu simptome asociate de SGB.

Neuropatie periferică

În studiile grupate (N=396), 28 de pacienți au dezvoltat neuropatie periferică, prezentând neuropatii senzitive, motorii sau senzitivo-motorii. Mediana intervalului de timp de apariție a simptomelor a fost de 58 zile (interval: 1 până la 914 zile), mediana duratei neuropatiilor periferice a fost de 142 zile (interval: 1 până la 1062 zile), incluzând și pacienții cu neuropatie curentă. Dintre cei 28 pacienți, 5 au prezentat neuropatie periferică de gradul 3 sau gradul 4 (care s-a remis în cazul a 1 pacient, în absența oricărui tratament raportat, iar în cazul celorlalți 4 pacienți a continuat să evolueze, incluzând un pacient a cărui stare s-a ameliorat după tratamentul cu dexametazonă). Din restul de 23 pacienți cu neuropatie periferică de grad ≤ 2 , neuropatia periferică s-a remis în absența oricărui tratament raportat în cazul a 7 pacienți și după tratamentul cu duloxetină în cazul a 3 pacienți și a continuat să evolueze în cazul celorlalți 9 pacienți.

Paralizie de nervi cranieni

În studiile cumulate (N=396), 27 pacienți au prezentat paralizie a nervilor cranieni. Mediana intervalului de timp până la debut a fost de 22 zile (interval: 17 până la 101 zile) după administrarea perfuziei cu CARVYKTI, iar mediana intervalului de timp până la rezoluție a fost de 61 zile (interval: 1 până la 443 zile) de la debutul simptomatologiei.

Citopenii prelungite și recurente

Citopeniile de grad 3 sau 4 în Ziua 1 după administrare, nerezolvate până la gradul 2 sau mai puțin până în Ziua 30 după administrarea perfuziei cu CARVYKTI, au inclus trombocitopenie (33%), neutropenie (28%), limfopenie (25%) și anemie (3%). După Ziua 60 de la administrarea perfuziei cu CARVYKTI, 23%, 21%, 7% și 4% dintre pacienți au avut o ocurență a limfopeniei, a neutropeniei, anemiei și, respectiv, a trombocitopeniei, după recuperarea inițială a citopeniei de grad 3 sau 4.

Tabelul 5 enumeră incidența citopeniilor de grad 3 sau 4 apărute după administrarea perfuziei, nerezolvate până la gradul 2 sau mai puțin până în Ziua 30 și, respectiv, Ziua 60.

Tabelul 5: Incidențele citopeniilor prelungite și recurente după tratamentul cu CARVYKTI (N=396)

	Grad 3/4 (%) după administrarea în Ziua 1	Grad inițial 3/4 (%) nerecuperată până la grad ≤ 2 până în Ziua 30	Grad inițial 3/4 (%) nerecuperat^a până la grad ≤ 2 până în Ziua 60	Ocurența citopeniilor de grad 3/4 (%) > Ziua 60 (după recuperarea inițială a celor de grad 3/4)
Trombocitopenie	191 (48%)	132 (33%)	76 (19%)	14 (4%)
Neutropenie	381 (96%)	111 (28%)	44 (11%)	81 (21%)
Limfopenie	394 (99%)	97 (25%)	45 (11%)	91 (23%)
Anemie	184 (47%)	10 (3%)	10 (3%)	26 (7%)

^a Pentru o zi calendaristică este utilizat rezultatul de laborator cu cel mai nefavorabil grad de toxicitate. Definiția recuperării: prezența a 2 rezultate consecutive de grad ≤ 2 în zile diferite dacă perioada de recuperare este de ≤ 10 zile. Note: Rezultatele testelor de laborator după Ziua 1 până la Ziua 100 în studiul MMY2001 și studiul MMY2003 sau până la Ziua 112 în studiul MMY3002, sau începerea următorului tratament, în funcție de care eveniment survine primul, sunt incluse în analiză.

Trombocitopenie: Grad 3/4 – Număr de trombocite < 50000 de celule/ μ l.

Neutropenie: Grad 3/4 – Număr de neutrofile < 1000 de celule/ μ l.

Limfopenie: Grad 3/4 – Număr de limfocite $< 0,5 \times 10^9$ celule/l.

Anemie: Grad 3 - valoarea hemoglobinei < 8 g/dl. Gradul 4 nu este definit în funcție de valorile de laborator conform NCI-CTCAE v5.

Procentele au la bază numărul de pacienți tratați.

Infecții grave

La 54% dintre pacienți (n=213) au apărut infecții; 18% dintre pacienți (n=73) au prezentat infecții de grad 3 sau 4, iar la 4% dintre pacienți (n=17) au apărut infecții letale (pneumonie asociată cu COVID-19, pneumonie, septicemie, colită cauzată de *Clostridium difficile*, șoc septic, aspergiloză).

bronhopulmonară, septicemie cauzată de *Pseudomonas*, septicemie neutropenică și abces pulmonar). Infecțiile de gradul 3 sau mai mare cel mai frecvent raportate ($\geq 2\%$) au fost pneumonia, pneumonia asociată cu COVID-19 și septicemia. Neutropenia febrilă a fost observată la 6% dintre pacienți, 2% prezentând neutropenie febrilă gravă.

Vezi pct. 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și abordarea terapeutică.

Hipogamaglobulinemie

În studiile cumulate (N=396), hipogamaglobulinemia a apărut la 34% dintre pacienți, 5% prezentând hipogamaglobulinemie de grad 3. Valorile de laborator ale IgG au scăzut sub 500 mg/dl după perfuzie la 91% (360/396) dintre pacienții tratați cu CARVYKTI. Hipogamaglobulinemia, fie ca reacție adversă, fie ca valoare de laborator a IgG sub 500 mg/dl, a survenit la 92% (364/396) dintre pacienți după perfuzie. Cincizeci și opt la sută dintre pacienți au primit IgIV după CARVYKTI fie pentru o reacție adversă, fie ca profilaxie. Vezi pct. 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și abordarea terapeutică.

Imunogenitatea

Imunogenitatea CARVYKTI a fost evaluată utilizând un test validat de detectare a anticorpilor de legare pe baza unei doze prealabile de CARVYKTI și la mai multe repere temporale după administrarea perfuziei. În studiile cumulate (n=363), 23% (83/363) dintre pacienții cu probe adecvate au avut rezultat pozitiv la testul de detectare a anticorpilor anti-CAR apăruiți în urma tratamentului. Nu au existat dovezi clare conform cărora anticorpii anti-CAR observați au impact asupra cineticii expansiunii inițiale și a persistenței, a eficacității sau a siguranței CARVYKTI

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice suspiciune de reacție adversă prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date referitoare la semne sau sechele în caz de supradozaj cu CARVYKTI.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice, codul ATC: L01XL05.

Mecanism de acțiune

CARVYKTI este o imunoterapie autologă pe bază de celule T modificate genetic, care implică reprogramarea celulelor T proprii ale pacientului cu o transgenă care codifică un receptor chimeric de antigen (CAR) pentru a identifica și elimina celulele care exprimă BCMA. BCMA se exprimă în principal pe suprafața celulelor B maligne din mielomul multiplu, precum și pe celule B și celule plasmatică în stadiu tardiv. Proteina CAR din componența CARVYKTI prezintă doi anticorpi cu un singur domeniu care țintesc BCMA, concepuți să ofere un grad înalt de aviditate față de BCMA uman, un domeniu costimulator 4-1BB și un domeniu citoplasmatic de semnalizare CD3-zeta (CD3ζ). În momentul legării la celulele care exprimă BCMA, CAR favorizează activarea și expansiunea celulelor T și eliminarea celulelor țintă.

Efecte farmacodinamice

Experimentele pe co-culturi *in vitro* au demonstrat că citotoxicitatea mediată de ciltacabtagen autoleucel și eliberarea de citokine [interferon-gamma (IFN-γ), factor alfa de necroză tumorală (TNF-α), interleukina (IL)-2] au depins de BCMA.

Eficacitate și siguranță clinică

CARTITUDE-1 (Studiul MMY2001)

MMY2001 a fost un studiu multicentric de fază 1b/2, în regim deschis, cu o singură ramură, care a evaluat eficacitatea și siguranța CARVYKTI în tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li se administraseră cel puțin 3 linii anterioare de terapii antimielom, inclusiv un inhibitor de proteazom, un agent imunomodulator și un anticorp anti-CD38 și care au prezentat progresia bolii la cel mult 12 luni după administrarea ultimei scheme de tratament. Au fost excluși din studiu pacienții cu boală activă cunoscută sau antecedente de boală semnificativă a sistemului nervos central (SNC), inclusiv cu mielom multiplu cu implicare SNC, transplant alogen cu celule stem în decurs de 6 luni anterior aferezei sau care sunt sub tratament cu imunosupresoare, clearance-ul creatininei < 40 ml/minut, concentrație absolută a limfocitelor < 300/μl, valori serice ale transaminazelor hepatice > 3 ori limita superioară a valorilor normale, fracție de ejeecție cardiacă < 45% sau cu infecție activă gravă.

În total, 113 pacienți au fost supuși leukaferzei; CARVYKTI a fost fabricat pentru toți pacienții. Șaisprezece pacienți nu au fost tratați cu CARVYKTI (n=12 după leukaferză și n=4 după terapia pentru depleție limfocitară) fie din cauza retragerii la cererea pacientului (n=5), fie din cauza progresiei bolii (n=2) sau a decesului (n=9).

În cazul celor 97 de pacienți tratați, mediana intervalului de timp de la ziua ulterioară primirii materialului de leukaferză la centrul de fabricare până la eliberarea medicamentului pentru perfuzie a fost de 29 de zile (interval: 23-64 de zile), iar mediana intervalului de timp de la leukaferza inițială până la administrarea perfuziei cu CARVYKTI a fost de 47 de zile (interval: 41-167 de zile).

După leukaferză și înainte de administrarea CARVYKTI, unui număr de 73 dintre cei 97 de pacienți (75%) i s-a administrat terapie de legătură. Agenții cel mai frecvent utilizați, precum terapiile de legătură (≥ 20% dintre pacienți), au inclus dexametazonă: 62 de pacienți (63,9%), bortezomib: 26 de pacienți (26,8%), ciclofosamidă: 22 de pacienți (22,7%) și pomalidomidă: 21 de pacienți (21,6%).

CARVYKTI a fost administrat sub forma unei singure perfuzii i.v. timp de 5 până la 7 zile după inițierea chimioterapiei pentru depleția limfocitară (ciclofosamidă 300 mg/m² administrată intravenos zilnic și fludarabină 30 mg/m² administrată intravenos zilnic timp de 3 zile). Unui număr de nouăzeci și șapte de pacienți i s-a administrat CARVYKTI la o mediană a dozei de $0,71 \times 10^6$ celule T CAR-pozitive viabile per kg (interval: $0,51-0,95 \times 10^6$ celule/kg). Toți pacienții au fost spitalizați pentru administrarea perfuziei cu CARVYKTI și timp de cel puțin 10 zile după aceea.

Tabelul 6: Rezumatul caracteristicilor demografice și la momentul inițial ale pacienților

Setul de analiză	Toți pacienții tratați (N=97)	Toți pacienții supuși leukaferzei (N=113)
Vârsta (ani)		
Categorie n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65-75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Mediana (interval)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)
Sex		
Bărbați n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Femei n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Rasă		
Amerindieni sau nativi din Alaska	1 (1)	1 (1)
Asiatici	1 (1)	1 (1)
Apartinând rasei negre sau afro-americieni	17 (17,5)	17 (15)
Nativi din Hawai sau altă insulă din Pacific	1 (1)	1 (1)
Caucazieni	69 (71)	83 (73,5)
Mixtă	0	0

Neraportată	8 (8)	10 (9)
Scor ECOG înainte de perfuzie n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
Stadializarea ISS la momentul inițial al studiului n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
Clearance-ul creatininei/RFG_e (MDRD) (ml/minut/1,73 m²)		73,61 (36,2, 177,8)
Mediana (interval)	88,44 (41,8, 242,9)	
Interval de timp de la diagnosticul inițial de mielom multiplu până la înrolare (ani)		
Mediana (interval)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
Prezența plasmacitoamelor extramedulare n (%)		
Da	13 (13)	NEC
Nu	84 (87)	NEC
Risc citogenetic la momentul inițial al studiului n (%)		
Risc standard	68 (70)	70 (62)
Risc crescut	23 (24)	28 (25)
Del17p	19 (20)	22 (19,5)
T(4;14)	3 (3)	5 (4)
T(14;16)	2 (2)	3 (3)
Necunoscut	6 (6)	15 (13)
Expresie tumorală BCMA (%)		
Mediana (interval)	80 (20; 98)	80 (20; 98)
Numărul liniilor de terapie anterioare pentru mielom multiplu		
Mediana (interval)	6 (3, 18)	5 (3, 18)
Tratament anterior cu anticorpi PI+IMiD+anti-CD38 n (%)	97 (100)	113 (100)
TCS autolog anterior n (%)	87 (90)	99 (88)
TCS alogen anterior n (%)	8 (8)	8 (7)
Refractar în orice moment la terapia anterioară n (%)	97 (100)	(113; 100)
Refractar la tratamentul cu anticorpi PI+ImiD+anti-CD38 n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Refractar la ultima linie de terapie anterioară n (%)	96 (99)	112 (99)

ECOG=Grupul Estic pentru Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group); ISS=Sistemul Internațional de stadializare ; IP=inhibitor de proteazom; ImiD=medicament imunomodulator; SCT=transplant de celule stem; NEC=nu este cazul.

^a Plasmacitoamele nu au fost evaluate decât înainte de depleția limfocitară.

Rezultate referitoare la eficacitate s-au bazat pe rata răspunsului global determinată conform evaluării comisiei de evaluare independentă, cu utilizarea criteriilor IMWG (vezi Tabelul 7).

Tabelul 7: Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul MMY2001

Setul de analiză	Toți pacienții tratați (N=97)	Toți pacienții supuși leucaferezzei (N=113)
Rata răspunsului global (RCs^a + RPFb + RP) n (%)	95 (97,9)	95 (84,1)
În 95 % (%)	(92,7, 99,7)	(76,0, 90,3)

Răspuns complet riguros (RCr) ^a n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
Răspuns parțial foarte bun (RPFB), n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
Răspuns parțial (RP), n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
Durata răspunsului (DR) (luni)^b Mediana (Î 95%)	NE (28,3, NE)	-
DR dacă cel mai bun răspuns este RCr ^a (luni) Mediana (Î 95%)	NE (28,3, NE)	-
Interval de timp până la răspuns (luni) Mediana (interval)	0,95 (0,9; 10,7)	-
Rata negativității BRM, n (%)^c Î 95 % (%)	56 (57,7) (47,3, 67,7)	56 (49,6) (40,0, 59,1)
Pacienți cu BRM negativă cu RCr, n (%) ^c Î 95 % (%)	42 (43,3) (33,3, 53,7)	42 (37,2) (28,3, 46,8)

Î = Interval de încredere; BRM = boală reziduală minimală; NE = nu se poate estima

Note: Pe baza unei mediane a duratei de urmărire de 18 luni

^a Toate răspunsurile complete au fost riguroase.

^b Rata DR estimată a fost 60,3% (95% Î: 49,6%, 69,5%) la 24 de luni și 51,2% (95% Î: 39,0%, 62,1%) la 30 de luni.

^c Au fost luate în considerare numai evaluările BRM (prag de testare 10⁻⁵) în cel mult 3 luni de la obținerea RC/RCr până la deces/progresie/terapie ulterioară (exclusiv). Toate răspunsurile complete au fost riguroase. Rata de negativare BRM [(Î 95%)] la pacienții care au putut fi evaluați (n=61) a fost de 91,8% (81,9%, 97,3%)

CARTITUDE-4 (Studiul MMY3002)

MMY3002 este un studiu multicentric de fază 3, randomizat, în regim deschis, de evaluare a eficacității CARVYKTI în tratamentul pacienților cu mielom multiplu recidivat și refractar la lenalidomidă, cărora li s-a administrat cel puțin 1 linie anterioară de terapie antimielom, inclusiv un inhibitor de proteazom și un agent imunomodulator. Un total de 419 pacienți au fost randomizați pentru a primi fie o secvență terapeutică constând din afereză, terapie de legătură, terapie de depleție limfocitară și CARVYKTI (n=208), fie tratament standard care a inclus, la alegerea medicului, daratumumab, pomalidomidă și dexametazonă sau bortezomib, pomalidomidă și dexametazonă (n=211).

Au fost excluși din studiu pacienții cu boală activă cunoscută sau antecedente de boală semnificativă a sistemului nervos central, semne clinice de afectare meningeală în cadrul mielomului multiplu, antecedente de boală Parkinson sau alte afecțiuni neurodegenerative, expunere anterioară la alte tratamente anti-BCMA sau la terapie cu celule T CAR țintită în orice direcție, transplant alogen cu celule stem în decurs de 6 luni anterior aferezei sau care sunt sub tratament cu imunosupresoare sau transplant autolog cu celule stem în decurs de 12 săptămâni anterior aferezei.

Dintre cei 419 pacienți care au fost randomizați (208 pentru a li se administra CARVYKTI și 211 pentru a li se administra tratament standard), 57% erau bărbați, 75% erau caucazieni, 3% aparțineau rasei negre sau afro-americani și 7% erau hispanici sau latino-americani. Mediana vârstei pacienților a fost de 61 de ani (interval: 28-80 ani). Pacienții primiseră o mediană de 2 (interval: de la 1 la 3) linii anterioare de tratament și 85% dintre pacienți primiseră anterior un transplant autolog de celule stem (TACS). Nouăzeci și nouă la sută dintre pacienți au fost refractari la ultima linie de terapie anterioară administrată. Patruzeci și opt la sută au fost refractari la un inhibitor de proteazom (IP) și 100% au fost refractari la un agent imunomodulator.

Toți cei 208 pacienți randomizați în brațul de tratament cu CARVYKTI au fost supuși aferezei. După afereză și înainte de administrarea CARVYKTI, toți cei 208 pacienți randomizați au primit terapia de legătură impusă de protocol (tratament standard). Dintre acești 208 pacienți, 12 nu au fost tratați cu CARVYKTI din cauza progresiei bolii (n=10) sau a decesului (n=2), iar 20 au prezentat progresie înainte de administrarea perfuziei cu CARVYKTI, dar au putut primi CARVYKTI ca tratament ulterior.

În cazul celor 176 de pacienți care au primit CARVYKTI ca tratament de studiu, mediana intervalului de timp de la ziua ulterioară primirii materialului de afereză la centrul de fabricare până la eliberarea produsului pentru perfuzie a fost de 44 de zile (interval: de la 25 până la 127 de zile), iar mediana

intervalului de timp de la prima afereză până la perfuzia cu CARVYKTI a fost de 79 de zile (interval: de la 45 de zile până la 246 de zile).

CARVYKTI a fost administrat ca o singură perfuzie intravenoasă la 5 până la 7 zile după începerea chimioterapiei de depleție limfocitară (ciclofosamidă 300 mg/m² administrată intravenos, zilnic, și fludarabină 30 mg/m² administrată intravenos, zilnic, timp de 3 zile) la o mediană a dozei de 0,71 × 10⁶ celule T CAR pozitive viabile per kg (interval: 0,39-1,07 × 10⁶ celule/kg).

Principala măsură a eficacității a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), analizată pe baza setului de analiză a intenției de tratament (intent-to-treat). După o perioadă mediană de monitorizare de 15,9 luni, mediana perioadei de SFP a fost de 11,8 luni (ÎI 95%: 9,7, 13,8) pentru brațul cu tratament standard și NE (ÎI 95%: 22,8, NE) pentru brațul de tratament cu CARVYKTI (rata hazardului: 0,26 [ÎI 95%: 0,18, 0,38], valoarea p < 0,0001). Rata estimată a SFP la 12 luni a fost de 75,9% (ÎI 95%: 69,4%, 81,1%) în brațul de tratament cu CARVYKTI și de 48,6% (ÎI 95%: 41,5%, 55,3%) în brațul de tratament standard. În cadrul brațului de tratament cu CARVYKTI, mediana estimată a duratei răspunsului (DR) nu a fost atinsă. În cadrul brațului de tratament standard, mediana estimată a DR a fost de 16,6 luni (ÎI 95%: 12,9, NE). După o perioadă mediană de urmărire de 15,9 luni, valoarea mediană a supraviețuirii globale (SG) a fost NE (ÎI 95%: NE, NE) pentru brațul de tratament cu CARVYKTI și 26,7 luni (ÎI 95%: 22,5, NE) pentru brațul de tratament standard (rata hazardului: 0,78 [ÎI 95%: 0,50, 1,20]; valoarea p = 0,2551).

Dintre cei 176 de pacienți care au primit CARVYKTI ca tratament de studiu, mediana supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) nu a putut fi estimată (ÎI 95%: nu se poate estima, nu se poate estima), cu o rată de SFP la 12 luni de 89,7%. Rata răspunsului global (RRG) la acești pacienți a fost de 99,4% (ÎI 95%: 96,9%, 100,0%). Rata de RC/RCs a fost de 86,4% (ÎI 95%: 80,4%, 91,1%).

Rezultate actualizate privind eficacitatea studiului MMY3002

În cadrul celei de-a doua analize intermediare specificate în protocolul din studiul MMY3002, cu o perioadă mediană de urmărire de 33,6 luni, SFP mediană nu a fost atinsă în brațul de tratament cu CARVYKTI. SG mediană nu a fost atinsă pentru niciunul dintre brațe. O perfuzie cu CARVYKTI administrată o singură dată demonstrează o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG pentru participanții tratați cu CARVYKTI, comparativ cu tratamentul standard de îngrijire. Rezultatele SFP sunt prezentate în Tabelul 8 și în Figura 1. Rezultatele SG sunt prezentate în Tabelul 8 și în Figura 2.

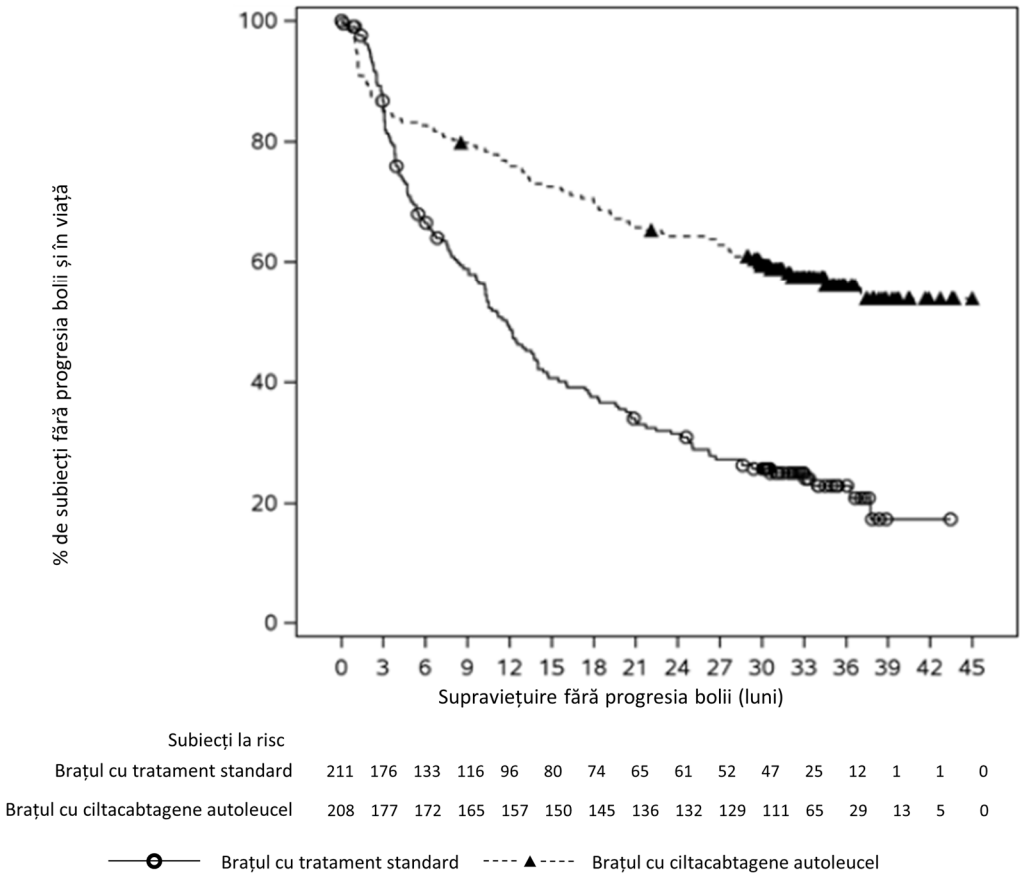
Tabelul 8: Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea în studiul MMY3002 (set de analiză a intenției de tratament)

	CARVYKTI (N=208)	Tratament standard (N=211)
Supraviețuire fără progresia bolii^{a,b}		
Număr de evenimente, n (%)	89 (42,8)	153 (72,5)
Mediana, luni [ÎI 95%] ^c	NE [34,5, NE]	11,8 [9,7, 14,0]
Rata hazardului [ÎI 95%] ^d	0,29 [0,22, 0,39]	
Răspuns complet sau Rată mai bună^{b,e}, % [ÎI 95%]	73,1 [66,5, 79,0]	21,8 [16,4, 28,0]
valoarea p ^f	<0,0001	
Rata răspunsului global (RRG)^{b,e}, % [ÎI 95%]	84,6 [79,0, 89,2]	67,3 [60,5, 73,6]
valoarea p ^f	<0,0001	
Rata globală a negativității BRM^e, % [ÎI 95%]	60,6 [53,6, 67,3]	15,6 [11,0, 21,3]
valoarea p ^g	<0,0001	
Supraviețuirea globală (SG)^a		
Număr de evenimente (%)	50 (24,0%)	83 (39,3%)
Număr de subiecți censurați (%)	158 (76,0%)	128 (60,7%)
Mediana, luni [ÎI 95%] ^c	NE [NE, NE]	NE [37,75, NE]

Rata hazardului [$\hat{I}\hat{I}$ 95%] ^h	0,55 [0,39, 0,79]
valoarea p ⁱ	0,0009

- Cheie: NE=nu se poate estima, $\hat{I}\hat{I}$ =interval de încredere.
- Note: Setul de analiză a intenției de tratament este format din subiecții care au fost randomizați în cadrul studiului.
- ^a A doua analiză interimară (cu data limită: 01 Mai 2024), cu o durată mediană de urmărire de 33,6 luni.
 - ^b Conform consensului International Myeloma Working Group (IMWG), evaluat prin algoritm computerizat
 - ^c Estimare Kaplan-Meier
 - ^d Pe baza modelului Cox de regresie proporțională a hazardului ajustat pentru factorii de stratificare, incluzând doar evenimentele SFP care au avut loc la mai mult de 8 săptămâni după randomizare. Rata hazardului <1 indică un avantaj pentru brațul de tratament cu CARVYKTI. În cazul tuturor analizelor ajustate pentru factorii de stratificare, stratificarea s-a bazat pe alegerea investigatorului (PVd sau DPd), stadializare ISS (I, II, III) și numărul de linii de tratament anterioare (1 vs. 2 sau 3) în momentul randomizării.
 - ^e Analiză primară (dată limită: 01 Noiembrie 2022), cu o durată mediană de urmărire de 15,9 luni.
 - ^f Testul Chi pătrat Cochran-Mantel-Haenszel ajustat pentru factorii de stratificare
 - ^g Testul exact al lui Fisher
 - ^h Rata hazardului și $\hat{I}\hat{I}$ 95% pe baza modelului Cox de regresie proporțională a hazardului, cu tratamentul ca unică variabilă explicativă și cu o stratificare bazată pe alegerea investigatorului (PVd sau DPd), stadializare ISS (I, II, III) și numărul de linii de tratament anterioare (1 vs. 2 sau 3) în momentul randomizării. Rata hazardului <1 indică un avantaj pentru brațul de tratament cu CARVYKTI.
 - ⁱ valoarea p se bazează pe testul log-rank cu o stratificare bazată pe alegerea investigatorului (PVd sau DPd), stadializarea ISS (I, II, III) și numărul de linii de tratament anterioare (1 vs. 2 sau 3) în momentul randomizării.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier pentru rezultatele actualizate privind SFP; set de analiză a intenției de tratament (studiul MMY3002)

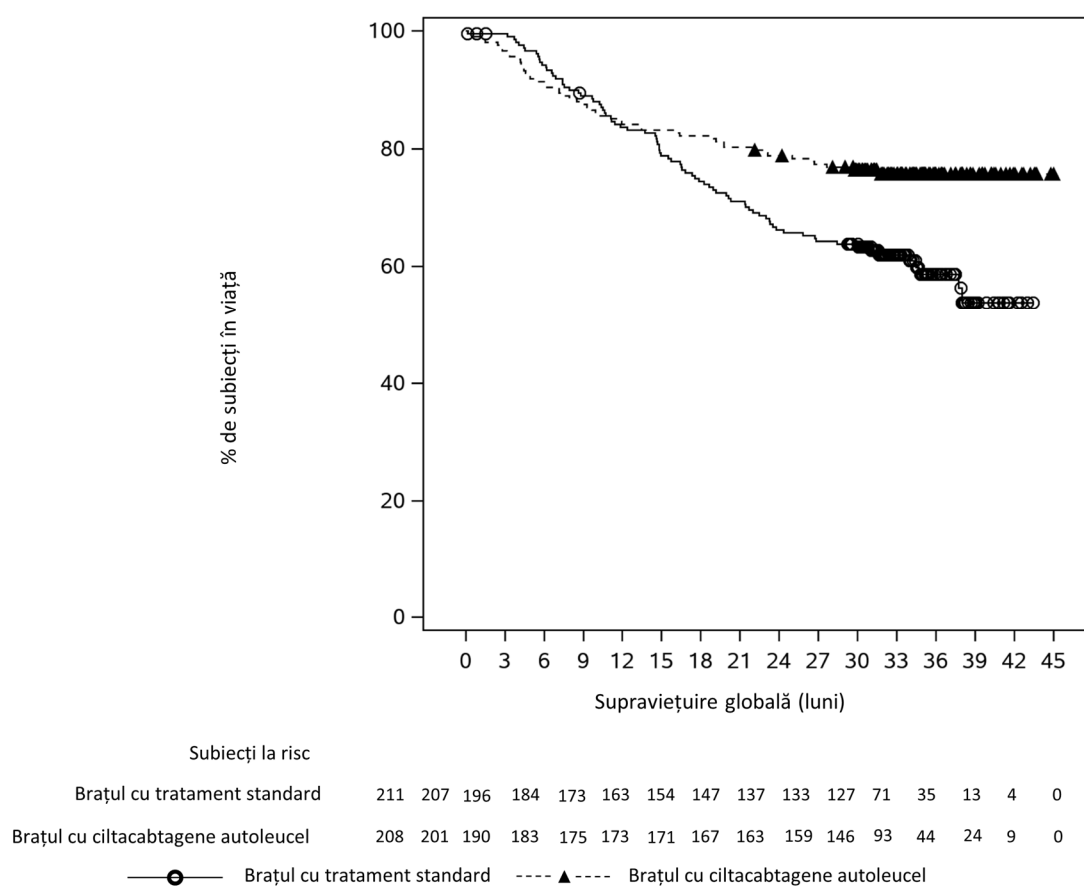


Note: SFP, pe baza unei a doua analize interimare cu o perioadă de monitorizare de 33,6 luni. Setul de analiză a intenției de tratament este format din subiecții care au fost randomizați în cadrul studiului.

Cheie: Brațul cu tratament standard = PVd sau DPd; Brațul cu Ciltacabtagene autoleucel = O succesiune de tratamente: afereză, tratament intermediar (PVd sau DPd), tratament pregătitor (ciclofosfamidă și fludarabină), și perfuzie cu cilta-cel.

Cheie: PVd=pomalidomidă-bortezomib-dexametazonă; DPd=daratumumab-pomalidomidă-dexametazonă.

Figura 2: Curba Kaplan-Meier pentru rezultatele actualizate privind supraviețuirea globală; set de analiză a intenției de tratament (studiul MMY3002)



Note: SG, pe baza unei a doua analize interimare cu o perioadă mediană de monitorizare de 33,6 luni. Setul de analiză a intenției de tratament este format din subiecții care au fost randomizați în cadrul studiului.
 Cheie: Brațul cu tratament standard = PVd sau DPd; Brațul cu ciltacabtagene autoleucel = O succesiune de tratamente: afereză, tratament intermediar (PVd sau DPd), tratament pregătitor (ciclofosfamidă și fludarabină), și perfuzie cu ciltacabtagene autoleucel.
 Cheie: PVd=pomalidomidă-bortezomib-dexametazonă; DPd=daratumumab-pomalidomidă-dexametazonă.

Copii și adolescenți

Agentia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu CARVYKTI la toate subgrupele de copii și adolescenți în mielomul multiplu (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica (FC) CARVYKTI a fost evaluată la 97 de pacienți adulți cu mielom multiplu recidivat sau refractar în studiul MMY2001, cărora li s-a administrat o singură perfuzie cu CARVYKTI la o mediană a dozei de $0,71 \times 10^6$ celule T viabile cu CAR pozitiv pe kg (interval: $0,51 \times 10^6$ - $0,95 \times 10^6$ celule/kg).

După o singură perfuzie, CARVYKTI a manifestat o fază de expansiune inițială, urmată de o scădere rapidă și apoi o scădere mai lentă. Cu toate acestea, nu s-a observat o variabilitate mare la nivel interindividual.

Tabelul 9: Parametrii farmacocinetici ai CARVYKTI la pacienții cu mielom multiplu

Parametru	Date statistice în rezumat	N=97
C_{max} (copii/ μ g ADN genomic)	Media (SD), n	(48692; 27174), 97
t_{max} (zi)	Mediana (interval), n	12,71 (8,73-329,77), 97
ASC_{0-28} zile (copii*zi/ μ g ADN genomic)	Media (SD), n	504496 (385380), 97

ASC _{0-ultima} (copii*zi/μg ADN genomic)	Media (SD), n	1098030 (1387010), 97
ASC _{0-6 luni} (copii*zi/μg ADN genomic)	Media (SD), n	1033373 (1355394), 96
t _{1/2} (zi)	Media (SD), n	23,5 (24,2), 42
t _{ultima} (zi)	Mediana (interval), n	125,90 (20,04-702,12), 97

După expansiunea celulară, faza de persistență a CARVYKTI a fost observată pentru toți pacienții. La momentul analizei (n=65), mediana intervalului de timp până la revenirea nivelurilor transgenei CAR din sângele periferic la valoarea inițială de dinaintea dozei a fost de aproximativ 100 de zile (interval: 28-365 de zile) după perfuzie. Farmacocinetica (FC) CARVYKTI au fost evaluată la 176 de pacienți adulți cu mielom multiplu refractar la lenalidomidă în studiul MMY3002, iar rezultatele au fost, în general, în concordanță cu cele din studiul MMY2001.

Expuneri de CARVYKTI detectabile în măduva osoasă indică o distribuție a CARVYKTI din sistemul circulator în măduva osoasă. Similar nivelurilor sanguine ale transgenei, nivelurile din măduva osoasă au scăzut cu timpul și au manifestat un grad înalt de variabilitate la nivel interindividual.

Grupe speciale de pacienți

Farmacocinetica CARVYKTI (C_{max} și ASC_{0-28 zile}) nu a fost influențată de vârstă (interval: 27-78 de ani, inclusiv pacienți cu vârsta < 65 de ani (n=215; 64,8%), 65-75 de ani (n=105; 31,6%) și > 75 de ani (n=12; 3,6%).

În mod similar, farmacocinetica CARVYKTI (C_{max} și ASC_{0-28 zile}) nu a fost influențată de sex, greutate corporală și rasă.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii cu CARVYKTI privind influența insuficienței renale. C_{max} și ASC_{0-28 zile} ale CARVYKTI la pacienții cu disfuncție renală ușoară [60 ml/minut ≤ clearance-ul creatininei (Cl_{CR}) < 90 ml/minut] sau cu disfuncție renală moderată (30 ml/minut ≤ clearance-ul creatininei < 60 ml/minut) au fost similare cu cele ale pacienților cu funcție renală normală (Cl_{CR} ≥ 90 ml/minut).

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii cu CARVYKTI privind influența insuficienței hepatice. C_{max} și ASC_{0-28 zile} ale CARVYKTI au fost similare la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară [(bilirubina totală ≤ limita superioară a valorilor normale (LSN) și valorile serice ale aspartat aminotransferazei > LSN) sau (LSN < bilirubina totală ≤ 1,5 ori LSN)] și la pacienții cu funcție hepatică normală.

5.3 Date preclinice de siguranță

CARVYKTI conține celule T umane fabricate, prin urmare nu există analize *in vitro*, modele *ex vivo* sau modele *in vivo* reprezentative care să poată aborda cu precizie caracteristicile toxicologice ale medicamentului pentru uz uman. Prin urmare, nu au fost efectuate studiile toxicologice tradiționale utilizate pentru dezvoltarea medicamentelor.

Genotoxicitate și carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii de genotoxicitate sau carcinogenitate.

Riscul de mutagenză inserțională ce apare în timpul fabricării CARVYKTI în urma transducerii celulelor T umane autologe cu un vector lentiviral (VL) de integrare a fost evaluat prin analiza modelului de integrare a vectorului în CARVYKTI anterior perfuziei. Această analiză a locului de inserție genomică a fost efectuată pe produse CARVYKTI de la 7 probe prelevate de la 6 pacienți cu mielom multiplu și de la 3 probe prelevate de la 3 donatori sănătoși. Nu au existat dovezi de integrare preferențială în apropierea genelor de interes.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Nu s-au efectuat studii cu CARVYKTI la animale privind toxicitatea asupra funcției de reproducere sau a dezvoltării.

Nu s-au efectuat studii pentru evaluarea efectelor CARVYKTI asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Cryostor CS5 (conține dimetilsulfoxid)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

9 luni.

După decongelare: maximum 2,5 ore la temperatura camerei (20-25 °C). CARVYKTI trebuie administrat imediat după decongelare, iar perfuzia trebuie să se termine în maximum 2,5 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

CARVYKTI trebuie păstrat și transportat în faza de vapori a azotului lichid (≤ -120 °C) și trebuie să rămână congelat până când pacientul este gata de tratament, pentru a asigura viabilitatea celulelor în vederea administrării la pacient.

Medicamentul decongelat nu trebuie agitat, recongelat sau reintrodus la frigider.

A se păstra punga de perfuzie în caseta criogenică din aluminiu.

Pentru condițiile de păstrare după decongelarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare

O pungă pentru perfuzie din etilen vinil acetat (EVA), cu tub de adiție sigilat și două porturi de perforat disponibile, care conține fie 30 ml (pentru punga de 50 ml), fie 70 ml (pentru punga de 250 ml) de dispersie celulară.

Fiecare pungă pentru perfuzie este ambalată într-o casetă criogenică din aluminiu.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

CARVYKTI nu trebuie iradiat deoarece iradierea poate inactiva medicamentul.

Măsurile de precauție care trebuie luate înainte de manipularea și administrarea produsului

CARVYKTI trebuie transportat în interiorul unității medicale în recipiente închise, incasabile și etanșe.

Acest medicament conține celule sanguine umane. Pentru a evita potențiala transmitere de boli infecțioase, profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează CARVYKTI trebuie să ia măsurile de precauție adecvate (să poarte mănuși, îmbrăcăminte și ochelari de protecție).

CARVYKTI trebuie să rămână permanent la temperaturi de ≤ -120 °C, până când conținutul pungii este decongelat pentru perfuzare.

Pregătirea înainte de administrare

Trebuie să existe o sincronizare între momentul decongelării CARVYKTI și cel al administrării perfuziei; ora administrării perfuziei trebuie confirmată în prealabil, iar începerea decongelării trebuie ajustată în așa fel încât CARVYKTI să fie disponibil pentru perfuzie când pacientul este pregătit.

Odată decongelat, medicamentul trebuie administrat imediat, iar perfuzia trebuie să se termine în maximum 2,5 ore.

- Înainte de pregătirea CARVYKTI, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde cu datele de identificare ale pacientului de pe caseta criogenică CARVYKTI și din fișa cu informații despre lot. Punga pentru perfuzie cu CARVYKTI nu trebuie scoasă din caseta criogenică dacă informațiile de pe eticheta specifică pacientului nu corespund cu cele ale pacientului destinat.
- Odată identificat pacientul, puna pentru perfuzie cu CARVYKTI trebuie scoasă din caseta criogenică.
- Punga pentru perfuzie trebuie examinată pentru identificarea oricăror breșe de integritate a recipientului, cum ar fi rupturi sau fisuri, înainte și după decongelare. Dacă puna este deteriorată, produsul nu trebuie administrat și trebuie contactată compania **Janssen-Cilag International NV**.

Decongelarea

- Înainte de decongelare, puna pentru perfuzie trebuie pusă în interiorul unei pungi de plastic.
- CARVYKTI trebuie decongelat la temperaturi de $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ folosind fie o baie de apă, fie prin metoda de decongelare uscată, până când nu se mai vede gheață în puna pentru perfuzie. Durata totală a decongelării nu trebuie să depășească 15 minute.
- Punga pentru perfuzie trebuie scoasă din puna de plastic sigilabilă și ștersă până când este uscată. Conținutul pungii pentru perfuzie trebuie amestecat ușor pentru a dispersa aglutinările de material celular. Dacă rămân vizibile aglutinări de celule, se continuă amestecarea ușoară a conținutului pungii. Micile aglutinări de material celular ar trebui să se descompună prin amestecarea manuală delicată. CARVYKTI nu trebuie prefiltrat într-un recipient separat, spălat, centrifugat și/sau resuspendat în substanțe noi înainte de administrarea perfuziei.
- Odată decongelat, medicamentul nu trebuie recongelat sau pus la frigider.

Administrare

- CARVYKTI este destinat unei singure utilizări autologe.
- Înainte de perfuzie și în perioada de recuperare, trebuie asigurată disponibilitatea tocilizumab și a echipamentului de urgență.
- Se confirmă faptul că identitatea pacientului corespunde cu datele de identificare ale pacientului de pe puna pentru perfuzie cu CARVYKTI și din fișa cu informații despre lot. A nu se administra perfuzia cu CARVYKTI dacă informațiile de pe eticheta specifică pacientului nu corespund cu cele ale pacientului destinat.
- Odată decongelat, conținutul pungii cu CARVYKTI trebuie administrat integral prin perfuzie intravenoasă în maximum 2,5 ore, la temperatura camerei (între 20°C și 25°C), folosind seturi de perfuzare prevăzute cu un filtru în interiorul tubului. Perfuzia durează de obicei mai puțin de 60 de minute.
- A NU se utiliza un filtru pentru depleție leucocitară.
- În timpul perfuziei cu CARVYKTI, se amestecă ușor conținutul pungii, pentru a dispersa aglutinările de material celular.
- După ce întregul conținut al pungii este perfuzat, se spală tubul de administrare, inclusiv filtrul din interiorul tubului, cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile, pentru a asigura administrarea integrală a medicamentului.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentele neutilizate și toate materialele care au intrat în contact cu CARVYKTI (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor din materiale de origine umană.

Precauții care trebuie luate în cazul expunerii accidentale

În cazul expunerii accidentale, trebuie respectate recomandările locale privind manipularea deșeurilor din materiale de origine umană. Suprafețele de lucru și materialele care este posibil să fi intrat în contact cu CARVYKTI trebuie decontaminate cu un dezinfectant corespunzător.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1648/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 mai 2022
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 11 martie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței biologice active

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

Janssen Pharmaceutica NV
Technologiepark-Zwijnaarde 73
9052, Ghent
Belgia

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Țările de Jos

Janssen Pharmaceutica NV
Technologiepark-Zwijnaarde 73
9052, Ghent
Belgia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prevăzute la articolul 9 din Regulamentul (CE) nr507/2006 și, în consecință, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS la fiecare 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
 - la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- ### **• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Programul de distribuție controlată și disponibilitatea tocilizumabului

Pentru a reduce la minimum riscurile de SEC (inclusiv LHH) și de neurotoxicitate (inclusiv SNCESI și alte neurotoxicități) asociate cu tratamentul cu CARVYKTI, DAPP se va asigura că centrele care dispensează CARVYKTI sunt calificate în conformitate cu programul agreat de distribuție controlată:

- asigurarea accesului imediat, la fața locului, la o doză de tocilizumab per pacient înainte de administrarea perfuziei cu CARVYKTI. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la o doză suplimentară de tocilizumab în decurs de 8 ore de la administrarea dozei anterioare. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene a Medicamentelor, DAPP se va asigura că sunt disponibile la fața locului măsuri adecvate alternative pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.

CARVYKTI va fi furnizat numai centrelor care sunt calificate și numai dacă profesioniștii din domeniul sănătății (PDS) implicați în tratarea pacientului au finalizat programul educativ adresat PDS.

Programul educațional: înainte de lansarea pe piață a CARVYKTI în fiecare stat membru, DAPP trebuie să stabilească, de comun acord cu autoritatea națională competentă, conținutul și formatul materialelor educaționale.

Programul educațional pentru PDS

DAPP se va asigura că, în fiecare stat membru în care CARVYKTI este pus pe piață, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății care intenționează să prescrie, să distribuie și să administreze CARVYKTI li se vor furniza recomandări pentru:

- creșterea gradului de conștientizare cu privire la SEC (inclusiv LHH) și neurotoxicitate (inclusiv SNCESI și alte neurotoxicități) și la monitorizarea, prevenirea și abordarea terapeutică adecvată a acestora, inclusiv cu privire la importanța disponibilității la centru a tocilizumab înainte de a trata un pacient.
- facilitarea informațiilor relevante pentru consilierea pacientului.
- raportarea reacțiilor adverse grave asociate cu CARVYKTI.
- a se asigura ca, înainte de a trata un pacient, să fie disponibil tocilizumab la sediul unde se face administrarea; în situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene a Medicamentelor, a se asigura că sunt disponibile la sediul unde se face administrarea măsuri alternative adecvate pentru tratarea CRS
- riscul de apariție de tumori maligne secundare de origine limfocitară T și de origine mieloidă.

Instruire privind manipularea medicamentului

DAPP trebuie să se asigure că toți PDS și alți membri ai personalului implicați în transportul, păstrarea, decongelarea, pregătirea sau manipularea CARVYKTI sunt instruiți pentru:

- creșterea gradului de conștientizare a riscului potențial important de reducere a viabilității celulelor din cauza manipulării sau a pregătirii necorespunzătoare a medicamentului.
- furnizarea recomandărilor privind măsurile de precauție care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea CARVYKTI (respectiv cum să verifice medicamentul înainte de administrare, cum să-l decongeleze și cum să-l administreze)

Programul educațional pentru pacienți

Informarea pacienților și explicarea:

- riscurilor de SEC (inclusiv LHH) și de neurotoxicitate (inclusiv SNCESI și alte neurotoxicități) asociate cu CARVYKTI și a modului de recunoaștere a simptomelor care necesită asistență medicală imediată.
- necesității de a purta permanent un card de atenționare al pacientului și de a-l prezenta oricărui PDS care îi acordă îngrijire (inclusiv în regim de urgență), astfel încât PDS respectiv să-l poată contacta pe cel care îi acordă tratamentul CAR-T.
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a caracteriza siguranța și eficacitatea pe termen lung a CARVYKTI în cadrul populației indicate cu mielom multiplu recidivat și refractar DAPP trebuie să prezinte rezultatele studiului de urmărire pe termen lung pentru participanții tratați anterior cu ciltacabtagene autoleucel.	Iunie 2043
Pentru a evalua siguranța pe termen lung a CARVYKTI în cadrul populației indicate cu mielom multiplu recidivat și refractar DAPP trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu observațional de siguranță post-autorizare pe baza datelor dintr-un registru al bolii.	Decembrie 2042
Pentru a evalua siguranța pe termen lung a CARVYKTI în cadrul populației indicate cu mielom multiplu recidivat și refractar DAPP trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu observațional de siguranță post-autorizare pe baza datelor pacienților, în principal din EU.	Decembrie 2042

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**RECIPIENT SECUNDAR (CASETĂ CRIOGENICĂ)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ celule dispersie perfuzabilă
ciltacabtagen autoleucel (celule T CAR+ viabile)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Acest medicament conține celule de origine umană.

Celule T umane autologe modificate genetic *ex vivo* utilizând un vector lentiviral care codifică un receptor chimeric de antigen anti-BCMA (CAR).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Cryostor CS5 (conține dimetilsulfoxid).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă

30 ml sau 70 ml de dispersie perfuzabilă per pungă.

A se vedea fișa cu informații despre lot.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se iradia.

A NU se utiliza un filtru pentru depleție leucocitară.

A nu se agita.

A nu se reintroduce în frigider.

A se identifica în mod corespunzător destinatarul prevăzut și medicamentul.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta congelat la temperaturi $\leq -120\text{ }^{\circ}\text{C}$ în azot lichid în fază de vapori.

A nu se decongela medicamentul până la utilizare.

A nu se recongela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine umane. Medicamentele neutilizate sau materialele reziduale trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale privind manipularea deșeurilor din materiale de origine umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1648/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot:

Numele pacientului:

Data de naștere a pacientului:

SEC:

Identificator pungă:

Identificator comandă:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PUNGĂ PENTRU PERFUZIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ celule dispersie perfuzabilă
ciltacabtagen autoleucel (celule T CAR+ viabile)
Numai pentru administrare intravenoasă.

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot
Numele pacientului:
Data de naștere a pacientului:
SEC:
Identificator pungă:
Identificator comandă:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

30 ml sau 70 ml de dispersie perfuzabilă per pungă pentru perfuzie
A se vedea fișa cu informații despre lot.

6. ALTELE

Numai pentru utilizare autologă.
A se verifica identitatea pacientului

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ ÎN FIȘA CU INFORMAȚII DESPRE LOT INCLUSĂ ÎN FIECARE TRANSPORT PENTRU UN SINGUR PACIENT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ celule dispersie perfuzabilă
ciltacabtagen autoleucel (celule T CAR+ viabile)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Celule T umane autologe modificate genetic *ex vivo* utilizând un vector lentiviral care codifică un receptor chimeric de antigen anti-BCMA (CAR).
Acest medicament conține celule sanguine umane.

3. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ ȘI DOZA DE MEDICAMENT

	Identificator pungă	Greutatea pacientului (kg)	Volumul total (ml)	Doză medicament în fiecare pungă

O casetă criogenică din aluminiu care conține o pungă de perfuzie sterilă ambalată individual.

Doza țintă este de $0,75 \times 10^6$ celule T CAR+ viabile/kg corp (fără a depăși 1×10^8 celule T CAR+ viabile).

Pacienții cu greutatea de 100 kg și mai puțin: $0,5 - 1 \times 10^6$ celule T CAR+ viabile/kg corp.
Pacienții cu greutatea peste 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^8$ celule T CAR+ viabile (fără legătură cu greutatea).

4. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

5. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

PĂSTRAȚI ACEST DOCUMENT PENTRU A FI DISPONIBIL LA MOMENTUL ADMINISTRĂRII CARVYKTI

Numai pentru utilizare autologă.

A nu se iradia.

A NU se utiliza un filtru pentru depleție leucocitară.

A nu se agita.

A nu se reintroduce în frigider.

A se identifica în mod corespunzător destinatarul prevăzut și medicamentul.

6. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta congelat (≤ -120 °C). A se păstra punga pentru perfuzie în caseta criogenică din aluminiu până când este gata de decongelare și administrare. Înainte de decongelare, introduceți

punga pentru perfuzie într-o pungă din plastic care poate fi sigilată. A nu se desigila punga decât după decongelare. Odată decongelat, a nu se recongela.

7. DATA DE EXPIRARE ȘI ALTE INFORMAȚII SPECIFICE SERIEI

Fabricant:	
Data de fabricație:	
Data de expirare:	ZZ/LL/AAAA
Țara de destinație	

8. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine umane. Medicamentele neutilizate sau materialele reziduale trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale privind manipularea deșeurilor din materiale de origine umană.

9. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

DATELE PACIENTULUI

Lot:

Numele pacientului:

Data de naștere a pacientului:

SEC:

Identificator comandă:

10. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

11. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1648/001

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ celule dispersie perfuzabilă ciltacabtagen autoleucel (celule T CAR+ viabile)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4
- Medicul sau asistenta medicală vă va da un Card de atenționare pentru pacient, care conține informații importante privind siguranța referitoare la tratamentul cu CARVYKTI. Citiți-l cu atenție și urmați instrucțiunile de pe acesta.
- Purtați întotdeauna Cardul de atenționare pentru pacient cu dumneavoastră și arătați-l oricărui medic sau oricărei asistente medicale care vă consultă sau dacă mergeți la spital.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este CARVYKTI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra CARVYKTI
3. Cum se administrează CARVYKTI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CARVYKTI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este CARVYKTI și pentru ce se utilizează

- CARVYKTI este un tip de medicament numit „terapie cu celule modificate genetic”, care este produs special pentru dumneavoastră din propriile dumneavoastră globule albe, denumite celule T.
- CARVYKTI este utilizat în tratamentul pacienților adulți cu cancer al măduvei osoase numit mielom multiplu. Este administrat atunci când cel puțin un alt tip de tratament nu a funcționat.

Cum acționează CARVYKTI

- Globulele albe prelevate din sângele dumneavoastră sunt modificate în laborator pentru a introduce o genă care le permite să producă o proteină denumită receptor chimeric de antigen (CAR).
- CAR se poate lega de o proteină specifică de pe suprafața celulelor mielomului permițând globulelor dumneavoastră albe să recunoască și să atace celulele mielomului.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra CARVYKTI

Nu trebuie să vi se administreze CARVYKTI

- dacă sunteți alergic la oricare dintre componentele acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la oricare dintre componentele medicamentelor care vă vor fi administrate pentru reducerea numărului de globule albe din sângele dumneavoastră (terapie pentru depleție

limfocitară) înainte de administrarea tratamentului cu CARVYKTI (vezi și pct. 3, Cum se administrează CARVYKTI).

Dacă credeți că sunteți alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Pacienții tratați cu CARVYKTI pot dezvolta noi tipuri de cancer. După tratamentul cu CARVYKTI și cu medicamente similare, au fost raportate cazuri de pacienți care au făcut cancer provenind de la celule sanguine. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă constatați o nouă umflătură a glandelor (ganglionilor limfatici) sau modificări ale pielii, de exemplu noi erupții sau noduli.

Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra CARVYKTI dacă aveți:

- probleme actuale sau anterioare cu sistemul nervos - cum ar fi convulsii, accident vascular cerebral, pierderi de memorie nou apărute sau care se agravează
- orice probleme cu plămânii, inima sau tensiunea arterială (scăzută sau crescută)
- probleme cu ficatul sau cu rinichii.
- semne sau simptome ale bolii grefă-contra-gazdă. Acest lucru se întâmplă când celulele transplantate vă atacă organismul, provocând simptome precum erupții cutanate, greață, vărsături, diaree și scaune cu sânge.

Dacă oricare dintre cele prezentate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra CARVYKTI.

Teste și verificări

Înainte de a vi se administra CARVYKTI, medicul dumneavoastră:

- vă va verifica numărul globulelor din sânge
- vă va verifica plămânii, inima și tensiunea arterială
- va căuta semne de infecție - infecțiile vor fi tratate înainte să vi se administreze CARVYKTI
- va verifica dacă tipul de cancer de care suferiți se agravează
- va verifica dacă aveți o infecție cu virusul hepatitei B, al hepatitei C sau cu virusul HIV
- va verifica dacă vi s-a administrat vreun vaccin în ultimele 6 săptămâni sau dacă aveți planificat vreun vaccin în următoarele câteva luni.

După ce vi se administrează CARVYKTI, medicul dumneavoastră:

- vă va verifica periodic sângele, deoarece numărul de globule albe și alte componente ale sângelui pot scădea.

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă aveți febră, frisoane sau orice semne sau simptome de infecție, dacă vă simțiți obosit sau vă apar vânătăi sau sângerări.

Atenție la reacții adverse grave

Există câteva reacții adverse grave pe care trebuie să le comunicați imediat medicului sau asistentei medicale și care pot necesita asistență medicală imediată. Consultați pct. 4 din secțiunea „Reacții adverse grave”.

Copii și adolescenți

CARVYKTI nu trebuie utilizat la copii și la adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece medicamentul nu a fost studiat la această categorie de vârstă și nu se știe dacă este sigur și eficient.

CARVYKTI împreună cu alte medicamente

Înainte de a vi se administra CARVYKTI, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, în special:

- medicamente care vă slăbesc sistemul imunitar, precum corticosteroizi.

Aceste medicamente pot interfera cu efectul CARVYKTI.

CARVYKTI împreună cu vaccinuri

Nu trebuie să vi se administreze anumite vaccinuri numite vaccinuri cu virus viu:

- cu 6 săptămâni înainte de a vi se administra o cură scurtă de chimioterapie (numită chimioterapie pentru depleție limfocitară) pentru a vă pregăti organismul pentru recoltarea celulelor necesare pentru obținerea CARVYKTI.
- după tratament, în timp ce sistemul imunitar se recuperează.

Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă trebuie să faceți orice vaccin.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

- Acest lucru este necesar din cauza faptului că efectele CARVYKTI asupra femeilor gravide sau care alăptează nu sunt cunoscute.
- CARVYKTI poate fi nociv pentru făt sau sugar.

Dacă sunteți gravidă, dacă credeți că ați putea fi gravidă după tratamentul cu CARVYKTI, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Înainte de a începe tratamentul, vi se va da un test de sarcină. CARVYKTI trebuie administrat numai dacă rezultatul testului indică faptul că nu sunteți gravidă.

Dacă vi s-a administrat un tratament cu CARVYKTI, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cu privire la planurile dumneavoastră referitoare la o viitoare sarcină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

CARVYKTI vă poate afecta sever capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje, deoarece cauzează reacții adverse care vă pot face să:

- vă simțiți obosit
- aveți probleme de echilibru și coordonare
- vă simțiți confuz, slăbit sau amețit.

Nu conduceți vehicule sau nu utilizați unelte sau utilaje cel puțin în primele 8 săptămâni după ce vi se administrează CARVYKTI și dacă aceste simptome revin.

CARVYKTI conține dimetilsulfoxid (DMSO) și kanamicină

Acest medicament conține DMSO (o substanță utilizată pentru conservarea celulelor înghețate) și poate conține urme de kanamicină (un antibiotic pe bază de „aminoglicozidă”), ambele putând cauza uneori reacții alergice. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a verifica dacă există semne ale unei posibile reacții alergice.

3. Cum se administrează CARVYKTI

CARVYKTI vă va fi administrat întotdeauna de către un profesionist din domeniul sănătății, într-un centru de tratament calificat.

Fabricarea CARVYKTI din propriile dumneavoastră celule sanguine

CARVYKTI este fabricat din propriile dumneavoastră globule albe. Celulele dumneavoastră sanguine vor fi recoltate pentru a vă fabrica medicamentul.

- Medicul dumneavoastră vă va recolta o cantitate mică de sânge cu ajutorul unui cateter (tub) introdus în venă.
- Unele dintre globulele albe sunt separate de sângele dumneavoastră, iar sângele rămas vă este reintrodus în venă. Acest proces este numit „leucafereză”
- Acest proces poate dura 3 până la 6 ore și poate fi necesară repetarea sa.
- Globulele dumneavoastră albe sunt trimise la un centru de producție unde sunt modificate pentru a fabrica CARVYKTI. Acest proces durează aproximativ 4 săptămâni.

- Cât timp este fabricat CARVYKTI, puteți lua alte medicamente pentru a trata mielomul multiplu. Acest lucru este necesar pentru ca boala să nu se agraveze.

Medicamente administrate înainte de tratamentul cu CARVYKTI

Cu câteva zile înainte - vi se va administra un tratament numit „terapie pentru depleție limfocitară”, cu scopul de a vă pregăti organismul pentru administrarea CARVYKTI. Acest tratament reduce numărul de globule albe din sângele dumneavoastră, astfel încât numărul globulelor albe modificate genetic din componența CARVYKTI să poată crește atunci când sunt reintroduse în organismul dumneavoastră.

Cu 30-60 de minute înainte - este posibil să vi se administreze alte medicamente. Acestea pot include:

- medicamente antihistaminice pentru reacții alergice - cum ar fi difenhidramină
- medicamente pentru febră - cum ar fi paracetamol.

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va verifica atent ca tratamentul CARVYKTI care vi se administrează să fie fabricat din globulele dumneavoastră albe modificate genetic.

Cum se administrează CARVYKTI

CARVYKTI este un tratament care se administrează o singură dată. Nu vi se va administra din nou.

- Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va administra CARVYKTI printr-o perfuzie în venă. Aceasta se numește „perfuzie intravenoasă” și durează de obicei mai puțin de 60 de minute.

CARVYKTI este o versiune modificată genetic a globulelor dumneavoastră albe.

- Profesionistul din domeniul sănătății care manipulează CARVYKTI va lua măsurile de precauție corespunzătoare pentru a preveni riscul de transmitere a bolilor infecțioase.
- De asemenea, va respecta ghidurile locale privind curățarea sau eliminarea oricăror materiale care au intrat în contact cu acesta CARVYKTI.

După ce vi se administrează CARVYKTI

- Planificați să rămâneți în apropierea spitalului unde ați fost tratat timp de cel puțin 4 săptămâni după ce vi se administrează CARVYKTI.
 - După ce vi se administrează CARVYKTI, va trebuie să reveniți la spital în fiecare zi timp de cel puțin 14 zile. Acest lucru este necesar pentru ca medicul dumneavoastră să poată verifica dacă tratamentul funcționează și pentru a vă trata dacă manifestați orice reacții adverse. Dacă dezvoltați reacții adverse grave, poate fi necesar să rămâneți în spital, până când acestea sunt sub control și puteți pleca în siguranță.
 - Dacă nu puteți ajunge la o programare, sunați medicul sau centrul de tratament calificat cât mai rapid posibil pentru reprogramare.
- Vi se va cere să vă înscrieți într-un registru pe o durată de 15 ani, pentru ca starea dumneavoastră de sănătate să fie monitorizată și pentru a înțelege mai bine efectele pe termen lung ale CARVYKTI.
- Prezența CARVYKTI în sânge poate face ca unele teste pentru HIV prezente pe piață să dea un rezultat pozitiv incorect, chiar dacă nu sunteți infectat cu HIV.
- Nu donați sânge, organe, țesuturi sau celule pentru transplant după ce vi s-a administrat CARVYKTI.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele.

CARVYKTI poate cauza reacții adverse care pot fi grave sau pot pune viața în pericol.

Reacții adverse grave

Solicitați imediat asistență medicală dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse, care pot fi severe și pot fi letale.

- O reacție imună gravă cunoscută sub denumirea de „sindrom de eliberare de citokine” (SEC), unele semne includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- frisoane, febră (38 °C sau mai mult).
- bătăi rapide ale inimii, dificultăți la respirație,
- tensiune arterială mică, care vă poate face să vă simțiți amețit sau confuz.

- Efecte asupra sistemului nervos, care pot apărea la câteva zile sau săptămâni de la administrarea perfuziei și care la început pot fi greu de perceput. Unele dintre aceste simptome pot fi semne ale unei reacții imune grave numite „sindrom de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare ale sistemului imun” (SNCEI) sau pot fi semne și simptome de parkinsonism:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- stare de confuzie,
- nivel scăzut de vigilență, dezorientare, anxietate, pierderi de memorie
- dificultăți de vorbire sau vorbire înpleticită
- mișcări mai lente, modificări ale scrierii de mână

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- pierdere a coordonării, cu afectare a mișcării și echilibrului,
- dificultăți la citire, scriere și înțelegere a cuvintelor,
- schimbări de personalitate, care se pot manifesta prin faptul că vorbiți mai puțin, prin lipsa interesului pentru activități și expresii faciale reduse

- CARVYKTI poate crește riscul de infecții cu potențial letal, care pot conduce la deces.

Dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus, solicitați imediat asistență medicală.

Alte reacții adverse

Alte reacții adverse sunt enumerate mai jos. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre aceste reacții adverse.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecție în nas, sinusuri sau gât (răceală)
- infecție bacteriană
- tuse, dificultăți la respirație
- pneumonie (infecție pulmonară)
- infecție virală
- durere de cap
- tulburări de somn
- durere, inclusiv musculară și articulară
- umflare cauzată de acumularea de lichid în organism.
- stare de oboseală accentuată
- greață (senzație de rău), poftă de mâncare scăzută, constipație, vărsături, diaree
- probleme de mișcare, inclusiv spasme musculare, rigiditate musculară
- leziuni ale nervilor, care pot cauza furnicături, amorțeală, durere sau pierdere a senzației de durere
- valori scăzute ale unor anticorpi din sânge numiți imunoglobuline – care pot duce la infecții
- nivel scăzut de oxigen în sânge, ceea ce cauzează dificultăți la respirație, tuse, durere de cap și stare de confuzie
- tensiune arterială mare

- sângerare care poate fi severă, numită „hemoragie”
- valori în afara limitelor valorilor normale la testele de sânge, care indică:
 - număr scăzut de celule albe în sânge (inclusiv neutrofile și limfocite)
 - număr scăzut de „trombocite” (celule care ajută sângele să se coaguleze) și de globule roșii
 - valori scăzute de calciu, sodiu, potasiu, magneziu, fosfat în sânge
 - valori scăzute de „albumină”, un tip de proteină din sânge
 - tulburări de coagulare a sângelui
 - valori crescute ale unei proteine din sânge numite „feritină”
 - valori crescute în sânge ale unor enzime numite „gama-glutamyltransferază” și „transaminaze”

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- număr scăzut de celule albe în sânge (neutrofile), ceea ce poate fi însoțit de infecție și febră
- gastroenterită (inflamație la nivelul stomacului și intestinelor)
- durere de stomac
- infecție de tract urinar
- infecție fungică
- număr crescut al unui anumit tip de celule albe în sânge (limfocite)
- infecție severă în întregul organism (septicemie)
- insuficiență renală
- bătăi anormale ale inimii
- reacție imună gravă care implică celulele sanguine - poate duce la mărirea ficatului și a splinei și se numește „limfohistiocitoză hemofagocitară”
- o afecțiune gravă în care lichidul se scurge din vasele de sânge în țesuturile corpului, numită „sindrom de scurgere capilară”
- valoare crescută în sânge a unei enzime numite „fosfatază alcalină”
- tremor al mușchilor
- slăbiciune musculară ușoară provocată de deteriorarea nervilor
- stare de confuzie severă
- amorțeală la nivelul feței, dificultăți la utilizarea mușchilor feței și ochilor
- valori crescute de „bilirubină” în sânge
- cheaguri de sânge
- iritații ale pielii
- valori crescute ale unei proteine din sânge numite „proteina C-reactivă” care poate indica o infecție sau o inflamație
- un nou tip de cancer provenind din celulele sanguine și incluzând celule ale măduvei osoase

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- furnicături, amorțeală, durere la nivelul mâinilor și picioarelor, dificultăți la mers, slăbiciune la nivelul membrelor inferioare și/sau membrelor superioare și dificultăți la respirație
- Un nou tip de cancer care provine de la un tip de globule albe numite limfocite T (tumoră secundară de origine limfocitară T)

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus. Nu încercați să vă tratați singur simptomele cu alte medicamente.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CARVYKTI

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta recipientului și pe punga pentru perfuzie după „EXP”.

Păstrați medicamentul congelat în azot lichid în fază de vapori ($\leq -120\text{ }^{\circ}\text{C}$) până când este decongelat pentru utilizare.

A nu se recongela.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CARVYKTI

Substanța activă este ciltacabtagen autoleucel.

Fiecare pungă pentru perfuzie CARVYKTI conține o dispersie cu celule ciltacabtagen autoleucel care conține $3,2 \times 10^6$ până la 1×10^8 celule T CAR pozitive viabile, suspendate într-o soluție de crioconservare.

O pungă pentru perfuzie conține 30 ml sau 70 ml de dispersie perfuzabilă.

Celelalte componente sunt o soluție (Cryostor CS5) folosită pentru conservarea celulelor congelate (vezi pct. 2, CARVYKTI conține DMSO și kanamicină).

Acest medicament conține celule umane modificate genetic.

Cum arată CARVYKTI și conținutul ambalajului

CARVYKTI este o dispersie celulară perfuzabilă cu volum de 30 ml sau 70 ml, incoloră până la alb, inclusiv cu nuanțe albe, galbene și roz, disponibilă în pungă de 50 ml sau, respectiv 250 ml, fiecare fiind ambalată într-o casetă criogenică din aluminiu.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Janssen Pharmaceutica NV
Technologiepark-Zwijnaarde 73
9052, Ghent
Belgia

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Țările de Jos

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgia

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

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 Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@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
Tel: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

CARVYKTI nu trebuie iradiat deoarece iradierea poate inactiva medicamentul.

Măsuri de precauție care trebuie luate înainte de manipularea și administrarea medicamentului
CARVYKTI trebuie transportat în interiorul unității medicale în recipiente închise, incasabile și etanșe.

Acest medicament conține celule sanguine umane. Pentru a evita potențiala transmitere de boli infecțioase, profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează CARVYKTI trebuie să ia măsurile de precauție adecvate (să poarte mănuși, îmbrăcăminte și ochelari de protecție). CARVYKTI trebuie să rămână permanent la temperaturi de $\leq -120^{\circ}\text{C}$, până când conținutul pungii este decongelat pentru perfuzie.

Pregătirea înainte de administrare

Trebuie să existe o sincronizare între momentul decongelării CARVYKTI și cel al administrării perfuziei; ora administrării perfuziei trebuie confirmată în prealabil, iar începerea decongelării trebuie ajustată în așa fel încât CARVYKTI să fie disponibil pentru perfuzie atunci când pacientul este pregătit. Odată decongelat, medicamentul trebuie administrat imediat, iar perfuzia trebuie să se termine în maximum 2,5 ore.

- Înainte de pregătirea CARVYKTI, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde cu datele de identificare ale pacientului de pe caseta criogenică CARVYKTI și din fișa cu informații despre lot. Punga pentru perfuzie cu CARVYKTI nu trebuie scoasă din caseta criogenică dacă informațiile de pe eticheta specifică pacientului nu corespund cu cele ale pacientului destinat.

- Odată identificat pacientul, punga pentru perfuzie cu CARVYKTI trebuie scoasă din caseta criogenică.
- Punga pentru perfuzie trebuie verificată pentru identificarea oricăror defecte de integritate a recipientului, cum ar fi rupturi sau fisuri, înainte și după decongelare. Dacă punga pentru perfuzie este deteriorată, medicamentul nu trebuie administrat și trebuie contactată compania **Janssen-Cilag International NV**.

Decongelarea

- Înainte de decongelare, punga pentru perfuzie trebuie pusă în interiorul unei pungi din plastic sigilată.
- CARVYKTI trebuie decongelat la temperaturi de $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ fie în baie de apă, fie prin metoda de decongelare uscată, până când nu mai există gheață vizibilă în punga pentru perfuzie. Durata totală a decongelării nu trebuie să depășească 15 minute.
- Punga pentru perfuzie trebuie scoasă din punga din plastic sigilabilă și ștearsă până când este uscată. Conținutul pungii pentru perfuzie trebuie amestecat ușor pentru a dispersa aglutinările de material celular. Dacă rămân vizibile aglutinări de celule, se continuă amestecarea ușoară a conținutului pungii. Micile aglutinări de material celular ar trebui să se descompună prin amestecarea manuală delicată. CARVYKTI nu trebuie prefiltrat într-un recipient separat, spălat, centrifugat și/sau resuspendat în substanțe noi înainte de administrarea perfuziei.
- Odată decongelat, medicamentul nu trebuie recongelat sau pus la frigider.

Administrare

- CARVYKTI este destinat unei singure utilizări autologe.
- Înainte de perfuzare și în perioada de recuperare, trebuie asigurată disponibilitatea tocilizumab și a echipamentului de urgență. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, se va asigura că sunt disponibile la locație măsuri adecvate alternative pentru tratarea CRS.
- Confirmați faptul că identitatea pacientului corespunde cu datele de identificare ale pacientului de pe punga pentru perfuzie CARVYKTI și din fișa cu informații despre lot. Nu administrați perfuzia cu CARVYKTI dacă informațiile de pe eticheta specifică pacientului nu corespund cu cele ale pacientului destinat.
- Odată decongelat, conținutul pungii de CARVYKTI trebuie administrat integral prin perfuzie intravenoasă în maximum 2,5 ore, la temperatura camerei (20°C până la 25°C), folosind seturi de perfuzare prevăzute cu un filtru în interiorul tubului. Perfuzia durează de obicei mai puțin de 60 de minute.
- A NU se utiliza un filtru pentru depleție leucocitară.
- În timpul perfuziei cu CARVYKTI, amestecați ușor conținutul pungii pentru a dispersa aglutinările de material celular.
- După ce întregul conținut al pungii este perfuzat, spălați tubul de administrare, inclusiv filtrul din interiorul tubului, cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile pentru a asigura administrarea integrală a medicamentului.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentele neutilizate și toate materialele care au intrat în contact cu CARVYKTI (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor din materiale de origine umană.

Precauții care trebuie luate în cazul expunerii accidentale

În cazul expunerii accidentale, trebuie respectate recomandările locale privind manipularea deșeurilor din materiale de origine umană. Suprafețele de lucru și materialele care este posibil să fi intrat în contact cu CARVYKTI trebuie decontaminate cu un dezinfectant corespunzător.