

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 \dots 1 \times 10^8$ rakku infusioonidispersioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

CARVYKTI (tsiltakabtageenautoleutseel) on geneetiliselt muundatud autoloogsete rakkude preparaati, milles sisalduvaid T-rakkusid on *ex vivo* transdutseeritud replikatsioonivõimetu lentiviirusvektoriga, mis kodeerib B-raku küpsemise vastase antigeeni (*anti-B cell maturation antigen*, anti-BCMA) kimäärset antigeeni retseptorit (*chimeric antigen receptor*, CAR). CAR koosneb kahest ühedomeensetest antikehast, mis on ühendatud 4-1BB kostimuleeriva domeeni ja CD3-zeta signaaldomeeniga.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Üks CARVYKTI patsiendispetsiifiline infusioonikott sisaldab tsiltakabtageenautoleutseeli partiist sõltuva autoloogsete T-rakkude kontsentratsiooniga; T-rakud on geneetiliselt muundatud ekspresseerima BCMA-vastase kimäärse antigeeni retseptorit (CAR-positiivsed elusad T-rakud) (vt lõik 4.2). Ravimpreparaat on pakitud ühte infusioonikotti, mis sisaldab infusioonidispersiooni külmsäilitamise lahusesse suspendeeritud $3,2 \times 10^6$ kuni 1×10^8 CAR-positiivset elusat T-rakku.

Infusioonikott sisaldab 30 ml või 70 ml infusioonidispersiooni.

Rakuline koostis ja rakkude lõplik arv varieeruvad sõltuvalt patsiendi kehakaalust ja erinevatest patsiendilt võetud partiidest. Lisaks T-rakkudele võib see sisaldada loomulikke tapjarakke (NK-rakud).

Ravimpreparaadi kvantitatiivne teave, sh elusate rakkude üldkontsentratsioon, dispersiooni maht ja CAR+ rakkude koguarv koti kohta ning tarnitud annus on esitatud partii teabelehel, mis on kaasas CARVYKTI transpordiks kasutatava külmkassetiga.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks CARVYKTI annus sisaldab 0,05 ml dimetüülsulfoksiidi (DMSO) ühe ml kohta ja kanamütsiini jääke (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonidispersioon

Värvitu kuni valge, valkjate, kollakate ja roosakate varjunditega dispersioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

CARVYKTI on näidustatud retsidiveerunud ja refraktaarse hulgemüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kes on saanud vähemalt ühte eelnevat ravi, mis on sisaldanud immunomodulaatorit ja

proteasoomi inhibiitorit, ja kelle haigus on viimase ravi ajal progresseerunud ning kes on refraktaarsed lenalidomiidi suhtes.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

CARVYKTI peab manustama kvalifitseeritud ravikeskuses.

Ravi peab alustama sellise tervishoiutöötaja juhendamisel ja järelevalve all, kellel on kogemus pahaloomuliste hematoloogiliste kasvajate ravis ning kes on saanud väljaõppe CARVYKTI manustamiseks ja ravitud patsientide eest hoolitsemiseks.

Enne infusiooni peab kvalifitseeritud ravikeskuses olema valmis pandud vähemalt üks totalsilizumabi annus tsütokiinide vabanemise sündroomi (*cytokine release syndrome*, CRS) puhuks ning nende jaoks peab olema kättesaadav täiendav totalsilizumabi annus 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust (vt lõik 4.4). Erandjuhtudel, kui totalsilizumab ei ole kättesaadav tarneraskuse tõttu, mis on loetletud Euroopa Ravimiameti tarneraskuste registris, peavad enne infusiooni olema kättesaadavad alternatiivsed sobivad meetmed CRSi raviks totalsilizumabi asemel.

Enne infusiooni ja taastumisperioodi jooksul peavad olema käepärast vahendid erakorralise abi osutamiseks.

Annustamine

CARVYKTI on ette nähtud autoloogseks kasutamiseks (vt lõik 4.4).

Ravi koosneb ühest infusiooniannusest, mis sisaldab CAR-positiivsete elusate T-rakkude dispersiooni ühes infusioonikotis.

Sihtannus on $0,75 \times 10^6$ CAR-positiivset elusat T-rakku ühe kg kehakaalu kohta (mitte rohkem kui 1×10^8 CAR-positiivset elusat T-rakku).

Patsiendid kehakaaluga 100 kg või vähem: $0,5 \dots 1 \times 10^6$ CAR-positiivset elusat T-rakku ühe kg kehakaalu kohta.

Patsiendid kehakaaluga üle 100 kg: $0,5 \dots 1 \times 10^8$ CAR-positiivset elusat T-rakku (mitte kehakaalu alusel).

Lisateavet annuse kohta vt kaasasolevalt partii teabelehel (*Lot information sheet*, LIS).

Sildravi

Enne CARVYKTI infusiooni tuleb kasvajakoomuse vähendamiseks või haiguse stabiliseerimiseks kaaluda raviarsti poolt valitud sildravi (vt lõik 4.4).

Eelravi (lümfootsüüte vähendav raviskeem)

Lümfootsüüte vähendav raviskeem tuleb edasi lükata, kui patsiendil on eelnenud sildravide tõttu tekkinud tõsised kõrvaltoimed (sh kliiniliselt oluline aktiivne infektsioon, kardiaalne toksilisus ja pulmonaalne toksilisus) (vt lõik 5.1).

Enne alustamist lümfootsüüte vähendava raviskeemiga peab CARVYKTI kättesaadavus olema kinnitatud.

Lümfootsüüte vähendavat raviskeemi – intravenoosselt 300 mg/m^2 tsüklofosfamiidi ja intravenoosselt 30 mg/m^2 fludarabiini – peab manustama üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul. CARVYKTI infusioon tuleb manustada 5...7 päeva pärast lümfootsüüte vähendava raviskeemiga alustamist. Kui lümfootsüüte vähendava raviskeemi tõttu tekkinud kõrvaltoimete taandumiseks ≤ 1 raskusastmeni kulub rohkem kui 14 päeva, mistõttu on hilinenud CARVYKTI annuse manustamine, tuleb lümfootsüüte vähendavat raviskeemi taas manustada mitte varem kui 21 päeva pärast esmakordse lümfootsüüte vähendava raviskeemi esimest annust.

Tsüklofosfamiidi ja fludarabiini annuste muutmise kohta vt teavet vastavalt tsüklofosfamiidi ja fludarabiini ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Premedikatsioon

30...60 minutit enne CARVYKTI infusiooni tuleb kõigile patsientidele manustada järgmiseid infusioonieelseid ravimeid:

- antipüreetikum (suukaudne või intravenoosne paratsetamool 650...1000 mg);
- antihistamiin (suukaudne või intravenoosne difenhüdramiin 25...50 mg või selle ekvivalent).

Süsteemsete kortikosteroidide profülaktilist kasutamist tuleb vältida, kuna see võib mõjutada CARVYKTI aktiivsust.

Patsientide erirühmad

Eakad

≥ 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

B-hepatiidi viiruse (HBV), C-hepatiidi viiruse (HCV) või inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) suhtes seropositiivsed patsiendid

Hetkel puudub kogemus CARVYKTI valmistamise kohta HIV, aktiivse HBV või aktiivse HCV suhtes positiivse testi andnud patsientidele. HBV, HCV ja HIV ning teiste infektsioonitekitajate sõeltestid tuleb teha enne, kui alustatakse preparaadi valmistamiseks patsiendilt rakkude kogumist.

Lapsed

CARVYKTI ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

CARVYKTI on ainult intravenoosseks manustamiseks.

MITTE kasutada leukotsüüte vähendavat filtrit.

CARVYKTI ettevalmistamine infusiooniks

Enne infusiooni ja taastumisperioodi kestel peab olema tagatud totsilizumabi või sobivate alternatiivide (erandjuhtudel, kui totsilizumab ei ole kättesaadav tarneraskuse tõttu, mis on loetletud Euroopa Ravimiameti tarneraskuste registris) ja erakorralise meditsiinilise abi kättesaadavus.

Enne infusiooni peab veenduma patsiendi andmete vastavuses CARVYKTI külmkassetil, infusioonikotil ja partii teabelehel olevate unikaalsete patsiendi andmetega (vt lõik 4.4).

Ravimpreparaati ei tohi sulatada enne, kui ollakse valmis seda kasutama. CARVYKTI sulatamise ja infusiooni ajastus peavad olema koordineeritud; eelnevalt tuleb kinnitada infusiooniaeg ning sulatamise algusaeg tuleb kohandada nii, et CARVYKTI on infusiooniks valmis, kui patsient on valmis. Ravimpreparaati peab manustama kohe pärast sulamist ja infusioon peab olema lõpetatud 2,5 tunni jooksul pärast sulamist.

CARVYKTI ettevalmistamise, manustamise, juhusliku kokkupuute korral rakendatavate meetmete ja hävitamise üksikasjalikud juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes. Tuleb arvestada lümfotsüüte vähendava keemiaravi ja toetava ravi vastunäidustustega.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Tuleb kohaldada rakupõhistele uudsetele ravimpreparaatidele kehtivaid jälgitavuse nõudeid. Jälgitavuse tagamiseks tuleb ravimpreparaadi nimetust, partii numbrit ja ravitud patsiendi nime säilitada 30 aastat pärast ravimpreparaadi kõlblikkusaja lõppu.

Üldine teave

Autoloogne kasutamine

CARVYKTI on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks ja seda ei tohi mitte mingil juhul manustada teistele patsientidele. CARVYKTI ei tohi infundeerida, kui ravimpreparaadi märgistusel ja partii teabelehel olev teave ei vasta selle patsiendi andmetele.

Patsiendi kliiniline hindamine enne CARVYKTI infusiooni

CARVYKTI infusioon tuleb edasi lükata, kui patsiendil on mõni järgmistest seisunditest:

- kliiniliselt oluline aktiivne infektsioon või põletikulised haigused;
- ≥ 3 . raskusastme mitte-hematoloogiline toksilisus pärast lümfotsüüte vähendavat ravi tsüklofosfamiidi ja fludarabiiniga, välja arvatud 3. raskusastme iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus või kõhukinnisus. CARVYKTI infusioon tuleb edasi lükata, kuni need kõrvaltoimed on lahenenud ≤ 1 . raskusastmeni;
- äge siirik-peremehe-vastu haigus (*graft versus host disease*, GFHD).

Patsiendid, kellel on aktiivne või anamneesis varasem oluline kesknärvisüsteemi (KNS) haigus või ebapiisav neeru-, maksa-, kopsu- või südamefunktsioon, on tõenäoliselt vastuvõtlikumad allpool kirjeldatud kõrvaltoimetele ja vajavad eritähelepanu. Puudub kogemus CARVYKTI kasutamisest KNS haaratusega müeloomiga või teiste olemasolevate kliiniliselt oluliste KNS haigustega patsientidel.

CARVYKTI efektiivsus/ohutus patsientidel, kes on varem kokku puutunud teiste BCMA-vastaste ravidega, on teadmata.

CARVYKTI efektiivsuse/ohutuse kohta korduvat ravi saanud patsientidel on olemas piiratud andmed.

Kiiresti progresseeruv haigus

Kaaludes CARVYKTIga ravi sobivust patsientidele, peavad arstid hindama kiiresti progresseeruva haiguse mõju patsientide võimele CAR-T infusiooni saada. Mõned patsiendid ei pruugi saada ravist CARVYKTIga kasu võimaliku varajase surma riski suurenemise tõttu, kui nende haigus progresseerub üleminekuravi ajal kiiresti.

Jälgimine pärast infusiooni

Pärast CARVYKTI infusiooni tuleb patsiente 14 päeva jooksul igapäevaselt jälgida kvalifitseeritud raviasutuses ja seejärel perioodiliselt veel 2 nädala jooksul pärast CARVYKTI infusiooni CRSi, neuroloogiliste kõrvaltoimete ja muu toksilisuse nähtude ja sümptomite suhtes (vt lõik 4.4).

Patsiente tuleb juhendada, et nad viibiksid vähemalt 4 nädala jooksul pärast infusiooni kvalifitseeritud raviasutuse läheduses.

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Pärast CARVYKTI infusiooni võib tekkida tsütokiinide vabanemise sündroom, sh eluohtlikud või surmaga lõppevad reaktsioonid.

Pärast CARVYKTI infusiooni tekkis CRS peaaegu kõigil patsientidel, enamikul neist 1. või 2. raskusastmega (vt lõik 4.8). Aja mediaan alates CARVYKTI infusioonist (1. päev) kuni CRSi alguseni oli 7 päeva (vahemik: 1...23 päeva). Ligikaudu 83%-l patsientidest algas CRS pärast 3. CARVYKTI infusioonile järgnenud päeva.

Peaaegu kõigil juhtudel jäi CRSi kestus vahemikku 1...18 päeva (kestuse mediaan 4 päeva).

Kaheksakümne üheksal protsendil patsientidest oli CRSi kestus ≤ 7 päeva.

CRSi kliiniliste nähtude ja sümptomite hulka võivad muuhulgas (kuid mitte ainult) kuuluda palavik (koos vappkülmaga või ilma), külmavärinad, hüpotensioon, hüpoksia ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine. CRSi potentsiaalselt eluohtlike tüsistuste hulka võivad kuuluda südamefunktsiooni häire, neuroloogiline toksilisus ja hemofagotsütootiline lümfohistiotsütoos (*haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH). Patsientidel, kellel tekib lümfohistiotsütoos, võib olla suurenenud risk raske veritsuse tekkeks. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida nende kõrvaltoimete nähtude või sümptomite, sh palaviku suhtes. Raske CRSi riskitegurite hulka kuuluvad infusiooniaelne suur kasvajakoomus, aktiivne infektsioon ja varajane palaviku teke või püsiv palavik pärast 24-tunnist sümptomaatilist ravi.

CARVYKTI infusioon tuleb edasi lükata, kui patsiendil esinevad veel paranemata tõsised kõrvaltoimed pärast eelnenud lümfotsüüte vähendavat ravi või sildravisid (sh südametoksilisus ja pulmonaarne toksilisus), haiguse kiire progressioon ja kliiniliselt oluline aktiivne infektsioon (vt lõik 4.2). Enne CARVYKTI infusiooni peab tegema asjakohase infektsioonide profülaktika ja medikamentoosse ravi ning kõik aktiivsed infektsioonid peavad enne CARVYKTI infusiooni olema täielikult taandunud. Infektsioonid võivad tekkida ka samaaegselt CRSiga ja suurendada letaalse lõppe riski.

Enne infusiooni peab kohapeal olema valmis pandud vähemalt üks totsilizumabi annus, mida kasutada CRSi korral. Kvalifitseeritud ravikeskusele peab olema kättesaadav täiendav totsilizumabi annus 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhtudel, kui totsilizumab ei ole kättesaadav tarneraskuse tõttu, mis on loetletud Euroopa Ravimiameti tarneraskuste registris, peavad ravikeskusele olema totsilizumabi asemel kättesaadavad alternatiivsed sobivad meetmed CRSi raviks. Patsiente tuleb jälgida CRSi nähtude ja sümptomite suhtes igapäevaselt 14 päeva jooksul pärast CARVYKTI infusiooni kvalifitseeritud raviasutuses ning seejärel perioodiliselt veel kahe nädala jooksul pärast CARVYKTI infusiooni.

Patsiente peab nõustama, et nad otsiksid viivitamatut arstiabi, kui neil tekivad mis tahes ajal CRSi nähud või sümptomid. CRSi esimeste nähtude tekkimisel tuleb kohe hinnata patsiendi haiglaravi vajadust ning alustada toetavat ravi ja manustada totsilizumabi või totsilizumabi ja kortikosteroide, nagu on näidatud allpool tabelis 1.

Raske või ravile allumatu CRSiga patsientide puhul tuleb kaaluda hindamist HLH suhtes. Patsientidel, kellel on infusiooneelselt suur kasvajakoomus, tekib varakult palavik või esineb püsiv palavik 24 tunni pärast, tuleb kaaluda varajast totsilizumabi manustamist. CRSi kestel tuleb vältida müeloidsete kasvufaktorite, eeskätt granolütsüütide-makrofaagide kolooniat stimuleeriva faktori (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*, GM-CSF) kasutamist. Suure kasvajakoomusega patsientidel tuleb kaaluda ravieelse haiguskoormuse vähendamist sildravi abil enne CARVYKTI infusiooni (vt lõik 4.2).

CARVYKTIga seotud tsütokiinide vabanemise sündroomi ravi

CRSi kahtluse korral tuleb patsienti ravida vastavalt tabelis 1 antud soovitudele. CRSi toetavat ravi (sh, kuid mitte ainult antipüreetikumid, i.v. vedeliku manustamine, vasopressorid, lisahapnik jne) tuleb manustada vastavalt vajadusele. Tuleb kaaluda laboratoorseid analüüse dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni (DIK) tuvastamiseks, hematoloogiliste parameetrite, aga ka kopsude, südame-, neeru- ja maksafunktsiooni jälgimiseks. Patsientidel, kellel areneb suure raskusastme CRS ja HLH, mis püsivad raskete või eluohtlikena pärast eelnenud totsilizumabi ja kortikosteroidide manustamist, võib kaaluda teiste tsütokiinide vastu suunatud monoklonaalsete antikehade (näiteks IL1-vastased ja/või TNF α -vastased) või CAR-T rakkude vähenemisele ja eritumisele suunatud ravi manustamist.

Kui samaaegselt CRSiga kahtlustatakse kaasuvat neurotoksilisust, tuleb manustada:

- kortikosteroide agressiivsema sekkumisskeemi järgi vastavalt CRSi ja neurotoksilisuse raskusastmetele tabelites 1 ja 2;
- totsilizumabi vastavalt CRSi raskusastmele tabelis 1;
- krampihoogude vastast ravimit vastavalt neurotoksilisusele tabelis 2.

Tabel 1. CRSi raskusastmed ja ravijuhend

CRSi aste ^a	Totsilizumab ^b	Kortikosteroidid ^f
1. raskusaste Kehatemperatuur $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$	Võib kaaluda 8 mg/kg totsilizumabi intravenoosset (i.v.) manustamist 1 tunni jooksul (mitte ületades annust 800 mg).	N/A

<p>2. raskusaste Sümptomid vajavad mõõdukat sekkumist ja alluvad sellele.</p> <p>Kehatemperatuur $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja:</p> <p>hüpotensioon, mis ei vaja vasopressoreid ja/või</p> <p>hüpkoksia, mis vajab hapnikku ninakanüüli^c või vabavoolu abil</p> <p>või</p> <p>2. raskusastme organtoksilisus.</p>	<p>Manustada intravenoosselt 8 mg/kg totsilizumabi 1 tunni jooksul (mitte ületades annust 800 mg).</p> <p>Korrata totsilizumabi manustamist iga 8 tunni järel vastavalt vajadusele, kui patsient ei reageeri kuni 1 liitri intravenoosse vedeliku manustamisele või hapnikravi suurendamisele.</p>	<p>Kaaluda metüülprednisolooni manustamist 1 mg/kg intravenoosselt (i.v.) kaks korda ööpäevas või deksametasooni (nt 10 mg i.v. iga 6 tunni järel).</p>
<p>3. raskusaste Sümptomid vajavad agressiivset sekkumist ja alluvad sellele.</p> <p>Kehatemperatuur $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja:</p> <p>hüpotensioon, mis vajab ühte vasopressorit koos vasopressiiniga või ilma ja/või</p> <p>hüpkoksia, mis vajab hapnikku kõrge pealevooluga ninakanüüli^c, näomaski, hapnikumaski või Venturi maski abil</p> <p>või</p> <p>3. raskusastme organtoksilisus või 4. raskusastme transaminiit.</p>	<p>Nagu 2. aste</p>	<p>Manustada metüülprednisolooni 1 mg/kg i.v. kaks korda ööpäevas või deksametasooni (nt 10 mg i.v. iga 6 tunni järel).</p>
	<p>Kui 24 tunni jooksul ei ole seisund paranenud või progresseerub kiiresti, korrata totsilizumabi manustamist ja suurendada deksametasooni annust (20 mg i.v. iga 6 kuni 12 tunni järel).</p> <p>Kui 24 tunni jooksul ei ole seisund paranenud või kui kiire progresseerumine jätkub, minna üle metüülprednisoloonile 2 mg/kg i.v. iga 12 tunni järel.</p> <p>Pärast kahte totsilizumabi annust tuleb kaaluda alternatiivseid tsütokiinidevastaseid aineid.^d</p> <p>Mitte ületada 3 totsilizumabi annust 24 tunni jooksul ega kokku 4 annust.</p>	

<p>4. raskusaste Eluohtlikud sümptomid. Vajab hingamisaparaadi tuge, pidevat venovenosset hemodialüüsi (CVVHD).</p> <p>Kehatemperatuur $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja: hüpotensioon, mille tõttu on vajalik kasutada mitut vasopressorit (välja arvatud vasopressiin) ja/või hüpoksia, mis vajab positiivse rõhuga hapnikku (nt CPAP, BiPAP, intubatsioon ja mehaaniline ventilatsioon) või 4. raskusastme organtoksilisus (välja arvatud transamiinid).</p>	<p>Nagu 2. aste</p> <p>Pärast kahte totalsilizumabi annust tuleb kaaluda alternatiivseid tsütokiinidevastaseid aineid^d. Mitte ületada 3 totalsilizumabi annust 24 tunni jooksul ega kokku 4 annust.</p> <p>Kui 24 tunni jooksul ei ole seisund paranenud, kaaluda metüülprednisolooni (1...2 g i.v., vajadusel korrata iga 24 tunni järel; lõpetada ravi järk-järgult vastavalt kliinilisele näidustusele) või teisi immunosuppressante (nt teised T-rakkude vastased ravid).</p>	<p>Manustada deksametasooni 20 mg i.v. iga 6 tunni järel.</p>
--	--	---

^a Põhineb ASTCT 2019 raskusastmete süsteemil (Lee *et.al.*, 2019), mis on modifitseeritud organtoksilisuse hõlmamiseks.

^b Vaadata üksikasjalikumalt totalsilizumabi ravimiteabest. Kaaluda alternatiivseid meetmeid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

^c CRSiga seotud. Hüpotensiooni või hüpoksiaga samaaegselt ei pruugi alati olla palavikku, sest see võib olla varjatud sekkumiste, nagu antipüreetikumide või tsütokiinidevastase ravi (nt totalsilizumab või kortikosteroidid) tõttu. Palaviku puudumine ei mõjuta CRSi raviotsust. Sellisel juhul peab CRSi ravis lähtuma hüpotensioonist ja/või hüpoksiast ning arvestama raskeimat sümptomit, mis ei ole tingitud ühestki muust põhjusest.

^d Kaaluda võib tsütokiinide vastu suunatud monoklonaalsete antikehade (näiteks IL1-vastased, nagu anakinra) kasutamist vastavalt asutusesisesele praktikale ravile allumatu CRSi ravis.

^e Madala pealevooluga ninakanüül on ≤ 6 l/min ning kõrge pealevooluga ninakanüül on > 6 l/min.

^f Jätkata kortikosteroidide manustamist, kuni kõrvaltoime on taandunud vähemalt 1. raskusastmeni; kortikosteroidide manustamine lõpetada järk-järgult, kui kortikosteroidide on kokku kasutatud üle 3 päeva.

Neurotoksilisus

Pärast ravi CARVYKTIga tekib tihti neurotoksilisus, mis võib olla eluohtlik või lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Neurotoksilisus hõlmab ICANSi, liigutuste ja neurokognitiivset toksilisust (*movement and neurocognitive toxicity*, MNT) koos parkinsonismi, Guillaini-Barré sündroomi, perifeersete neuropaatiate ja kraniaalnärvi paralüüside nähtude ja sümptomitega. Patsiente tuleb teavitada neist neurotoksilisuse nähtudest ja sümptomitest ning sellest, et mõned toksilised toimed võivad avalduda viivitusega. Patsiente tuleb juhendada, et kui neil tekib mis tahes ajahetkel ükskõik milline neist neurotoksilisuse nähtudest või sümptomitest, peavad nad viivitamatult otsima arstiabi seisundi täiendavaks hindamiseks ja raviks.

Immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (ICANS)

Patsientidel, kellele manustatakse CARVYKTI, võib tekkida eluohtlik või surmaga lõppev immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS) pärast ravi CARVYKTIga, sh enne CRSi teket, samaaegselt CRSiga, pärast CRSi lahenemist või CRSi puudumisel. Sümptomite hulka kuuluvad afaasia, aeglane kõne, düsgraafia, entsefalopaatia, teadvuse hägunesus ja segasusseisund.

Suure kasvajakoomusega patsientidel tuleb kaaluda ravieelse kasvajakoomuse vähendamist sildravi abil enne CARVYKTI infusiooni, sest see võib vähendada neurotoksiliste kõrvaltoimete tekkeriski (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida ICANSi nähtude ja sümptomite suhtes nelja nädala jooksul pärast infusiooni. ICANSi esimeste nähtude tekkimisel tuleb kohe hinnata patsiendi haiglaravi vajadust ning alustada toetavat ravi, nagu on näidatud allpool tabelis 2. CRSi või ICANSi varane diagnoosimine ja

agressiivne ravi võib olla tähtis, et vältida neurotoksilisuse avaldumist või halvenemist. Pärast CRSi ja/või ICANSi taandumist tuleb jätkata patsientide jälgimist neurotoksilisuse nähtude ja sümptomite suhtes.

CARVYKTIga seotud neurotoksilisuse ravi

Neurotoksilisuse, sh ICANSi esimese nähu ilmnemisel peab kaaluma neuroloogilist hindamist. Tuleb välistada neuroloogiliste sümptomite teised põhjused. Raske või eluohtliku neurotoksilisuse korral tuleb alustada intensiivravi ja toetavat ravi.

Kui samaaegselt neurotoksilisuse episoodiga kahtlustatakse kaasuvat CRSi, tuleb manustada:

- kortikosteroidide agressiivsema sekkumisskeemi järgi vastavalt CRSi ja neurotoksilisuse raskusastmetele tabelites 1 ja 2;
- totsilizumabi vastavalt CRSi raskusastmele tabelis 1;
- krambihoogude vastast ravimit vastavalt neurotoksilisusele tabelis 2.

Tabel 2. ICANSi ravijuhend

ICANSi raskusaste ^a	Kortikosteroidid
<p>1. raskusaste</p> <p>ICE skoor 7...9^b</p> <p>või teadvusetaseme alanemine: reageerib spontaanselt.</p>	<p>Kaaluda deksametasooni^c 10 mg manustamist intravenoosselt iga 6 kuni 12 tunni järel 2 kuni 3 päeva jooksul.</p> <p>Krambihoogude profülaktikaks kaaluda krambihoogude vastaste mittesedatiivsete ravimite (nt levetiratsetaam) manustamist.</p>
<p>2. raskusaste</p> <p>ICE skoor 3...6^b</p> <p>või teadvusetaseme alanemine: reageerib häälele</p>	<p>Manustada deksametasooni^c 10 mg intravenoosselt iga 6 kuni 12 tunni järel 2 kuni 3 päeva jooksul, või kui sümptomid püsivad, siis kauem.</p> <p>Kaaluda kortikosteroidi järk-järgulist ärajätmist, kui kortikosteroidide on kokku kasutatud üle 3 päeva.</p> <p>Krambihoogude profülaktikaks kaaluda krambihoogude vastaste mittesedatiivsete ravimite (nt levetiratsetaam) manustamist.</p>
<p>3. raskusaste</p> <p>ICE skoor 0...2^b (Kui ICE skoor on 0, kuid patsient on äratav (nt teadvusel koos globaalse afaasiaga) ning suuteline läbima seisundi hindamise)</p> <p>või teadvusetaseme alanemine: reageerib üksnes taktiilsele stimulatsioonile</p> <p>või krambihood, kas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mis tahes kliinilised krambihood (fokaalsed või generaliseerunud), mis lahenevad kiiresti, või • mittekonvulsiivsed krambihood EEG salvestusel, mis lahenevad sekkumisel <p>või suurenenud intrakraniaalne rõhk (<i>intracranial pressure</i>, ICP): fokaalne/lokaalne turse neuroradioloogilisel uuringul^d.</p>	<p>Manustada deksametasooni^c 10 mg...20 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel.</p> <p>Kui 48 tunni jooksul seisund ei parane või neurotoksilisus süveneb, suurendada deksametasooni^c annust vähemalt 20 mg-ni intravenoosselt iga 6 tunni järel; lõpetada ravi järk-järgult 7 päeva jooksul;</p> <p>VÕI suurendada metüülprednisolooni annust suure annuseni (1 g ööpäevas, vajadusel korrata iga 24 tunni järel; lõpetada ravi järk-järgult vastavalt kliinilisele näidustusele).</p> <p>Krambihoogude profülaktikaks kaaluda krambihoogude vastaste mittesedatiivsete ravimite (nt levetiratsetaam) manustamist.</p>

<p>4. raskusaste</p> <p>ICE skoor 0^b (patsient ei reageeri ning ei ole suuteline ICE hindamist läbima)</p> <p>või teadvuse hägunemine, kas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • patsient ei reageeri või reageerib äratamisel vaid jõulisele või korduval taktiilsele stiimulile või • stuupor või kooma <p>või krambihood, kas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eluohtlik pikaajaline krambihoo (> 5 min) või • korduvad kliinilised või elektrilised krambihood ilma vahepeal algtasemele taandumata <p>või motoorsed leiud^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • süvafokaalne motoorne nõrkus, nagu hemiparees või paraparees <p>või suurenenud ICP / ajuturse, koos selliste nähtude/sümptomitega, nagu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • difuusne ajuturse neuroradioloogilisel uuringul või • detserebraalne või dekortikaalne asend või • VI kraniaalnärvi paralüüs või • papillödeem või • Cushingi triaad 	<p>Manustada deksametasooni^c 10 mg...20 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel.</p> <p>Kui 24 tunni jooksul seisund ei parane või neurotoksilisus süveneb, suurendada metüülprednisolooni annust järk-järgult kuni suure annuseni (1...2 g ööpäevas, vajadusel korrata iga 24 tunni järel; lõpetada ravi järk-järgult vastavalt kliinilisele näidustusele).</p> <p>Krambihoogude profülaktikaks kaaluda krambihoogude vastaste mittesedatiivsete ravimite (nt levetiratsetaam) manustamist.</p> <p>Suurenenud ICP / ajuturse kahtluse korral kaaluda hüperventilatsiooni ja hüperosmolaarset ravi. Manustada metüülprednisolooni suuri annuseid (1...2 g ööpäevas, vajadusel korrata iga 24 tunni järel; lõpetada ravi järk-järgult vastavalt kliinilisele näidustusele) ning kaaluda neuroloogi ja/või neurokirurgi konsultatsiooni.</p>
---	--

EEG = elektroentsefalogramm; ICE = immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud entsefalopaatia (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*)

Märkus: ICANSi raskusastme ja ravi määramisel on aluseks kõige raskem sündmus (ICE skoor, teadvusetase, krambihood, motoorsed leiud, suurenenud ICP / ajuturse), mis ei ole tingitud ühestki muust põhjustest.

^a ASTCT 2019 kriteeriumid neurotoksilisuse raskusastmete määramiseks (Lee *et al.*, 2019).

^b Kui patsient reageerib äratamisele ja on suuteline läbima immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud entsefalopaatia (ICE) hindamise, siis hinnata, nagu näidatud allpool tabelis 3.

^c Kõigi deksametasooni manustamise viidete puhul on mõeldud deksametasooni või selle ekvivalenti.

^d Intrakraniaalne hemorraagia koos kaasuva tursega või ilma ei kuulu neurotoksilisuse alla ning seda ei arvestata ICANSi raskusastme määramisel. Raskusastet võib hinnata vastavalt CTCAE v5.0-le.

^e Immuunsüsteemi efektorrakkude raviga seotud treemorite ja müokloonuse raskusastet võib hinnata vastavalt CTCAE v5.0-le, kuid need ei mõjuta ICANSi raskusastme määramist.

Tabel 3. Hindamine immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud entsefalopaatia (ICE) suhtes

Immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud entsefalopaatia (ICE) hindamise tööriist^a	
	Punktid
Orienteeritus: teab aastat, kuud, linna, haiglat	4
Nimetamine: nimetab 3 objekti (nt osutab kellale, pliiatsile, nõobile)	3
Täidab korraldusi: (nt „näita mulle 2 sõrme“ või „pange silmad kinni ja näidake keelt“)	1
Kirjutamine: suudab kirjutada standardlause	1
Tähelepanu: loendab täiskümneid vähenevas järjekorras alates 100-st	1

^a ICE tööriista skoorid:

- Skoor 10: kahjustust ei ole
- Skoor 7...9: ICANS 1. raskusaste
- Skoor 3...6: ICANS 2. raskusaste
- Skoor 0...2: ICANS 3. raskusaste
- Skoor 0: patsient ei ole äratatav ja ICE hindamist ei saa teha: ICANS 4. raskusaste

Neuromotoorne ja neurokognitiivne toksilisus koos parkinsonismi nähtude ja sümptomitega
CARVYKTI uuringutes on teatatud neuromotoorset ja neurokognitiivset toksilisusest koos parkinsonismi nähtude ja sümptomitega. Tähtsate sümptomite klastrit, mille algus oli varieeruv ja mis hõlmasid rohkem kui ühte sümptomite valdkonda, sh liigutusi (nt mikrograafia, treemor, bradükineesia, jäikus, küürus kehahoiak, lohisev kõnnak), kognitiivseid (nt mälukaotus, tähelepanuhäired, segasus) ja isiksuse muutusi (nt näo vähenenud ilmikus, emotsionaalne tuimus, maskitaoline nägu, apaatia), tihti tagasihoidliku algusega (nt mikrograafia, emotsionaalne tuimus), mis mõnel patsiendil progresseerusid töövõime või enesehooldusvõime kaotuseni. Enamikul neist patsientidest oli kombinatsioon kahest või enamast tegurist, nagu ravigeelne suur kasvajakoomus (luuüdi plasmarakud $\geq 80\%$ või seerumi M-piik ≥ 5 g/dl või seerumi vaba kergahel ≥ 5000 mg/l), varasem 2. või suurema raskusastme CRS, varasem ICANS ja CAR-T rakkude suur ekspansioon ja püsivus. Ravi levodopa/karbidopaga ($n = 4$) ei leevendanud nende patsientide sümptomeid.

Patsiente tuleb jälgida parkinsonismi nähtude ja sümptomite suhtes, mis võivad tekkida viivitusega, ning neid tuleb ravida toetavate ravimeetmetega.

Guillaini-Barré sündroom

Pärast ravi CARVYKTIga on teatatud Guillaini-Barré sündroomist (GBS). Teatatud sümptomite hulka kuuluvad Milleri-Fisher variandile vastavad GBSi sümptomid, motoorne nõrkus, kõnehäired ja polüradikuloneuriit (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida GBSi suhtes. Perifeerse neuropaatiaga patsiente tuleb hinnata GBSi suhtes. Sõltuvalt toksilisuse raskusastmest tuleb kaaluda ravi intravenoosse immunoglobuliiniga (*intravenous immunoglobulin*, IVIG) ja plasmafreesile üleminekut.

Perifeerne neuropaatia

CARVYKTI uuringutes on teatatud perifeerse neuropaatia, sh sensoorse, motoorse või sensomotoorse neuropaatia juhtudest.

Patsiente tuleb jälgida perifeerse neuropaatia nähtude ja sümptomite suhtes. Sõltuvalt nähtude ja sümptomite raskusastmest ja progresseerumisest tuleb kaaluda lühiajalist ravikuuri süsteemsete kortikosteroididega.

Kraniaalnärvi paralüüs

CARVYKTI uuringutes on teatatud VII, III, V ja VI kraniaalnärvi paralüüsist (mõnel juhul oli halvatus kahepoolne), kraniaalnärvi paralüüsi süvenemisest pärast paranemist ning perifeerse neuropaatia esinemisest kraniaalnärvi paralüüsiga patsientidel.

Patsiente tuleb jälgida kraniaalnärvi paralüüsi nähtude ja sümptomite suhtes. Sõltuvalt nähtude ja sümptomite raskusastmest ja progresseerumisest tuleb kaaluda lühiajalist ravikuuri süsteemsete kortikosteroididega.

Pikaajalised ja korduvad tsütopeeniad

Pärast lümfotsüütide vähendavat keemiaravi ja CARVYKTI infusiooni võib patsientidel mitme nädala jooksul esineda tsütopeeniasid, mida peab ravima kohaliku ravijuhendi järgi. CARVYKTI uuringutes esines peaaegu kõigil patsientidel vähemalt üks 3. või 4. raskusastme tsütopeeniline kõrvaltoime. Enamikul patsientidel oli aja mediaan alates infusioonist kuni 3. või 4. raskusastme tsütopeenia esmase ilmnemiseni vähem kui kaks nädalat; enamikul patsientidel taandus kõrvaltoime ≤ 2 . raskusastmeni 30. päevaks (vt lõik 4.8).

Enne ja pärast CARVYKTI infusiooni tuleb jälgida vererakkude arvusid. Trombotsütopeenia korral tuleb kaaluda toetavat ravi koos transfusioonidega. Pikaajalist neutropeeniat on seostatud suurenenud infektsiooniriskiga. Müeloidsed kasvufaktorid, eeskätt GM-CSF võivad halvendada CRSi sümptomeid ning neid ei ole soovitatav kasutada esimesel kolmel nädalal pärast CARVYKTI manustamist või kuni CRS on taandunud.

Tõsised infektsioonid ja febriline neutropeenia

Patsientidel esines pärast CARVYKTI infusiooni tõsiseid infektsioone, sh eluohtlikke või surmaga lõppenud infektsioone (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes enne ravi ja ravi ajal CARVYKTIga ning asjakohaselt ravida. Vastavalt kohalikule ravijuhendile tuleb manustada profülaktilisi antibiootikume. Infektsioonid komplitseerivad teadaolevalt samaaegse CRSi kulgu ja ravi. Kliiniliselt olulise aktiivse infektsiooniga patsientidel ei tohi alustada ravi CARVYKTIga enne, kui infektsioon on ravitud.

Febrilise neutropeenia korral tuleb hinnata patsienti infektsiooni suhtes ja asjakohaselt ravida laiaspektriliste antibiootikumide, vedelikravi ja muu toetava ravi abil vastavalt meditsiinilisele näidustusele.

CARVYKTIga ravitud patsientidel võib olla suurenenud risk raskete / surmaga lõppevate COVID-19 infektsioonide tekkeks. Patsientidele tuleb selgitada ennetusmeetmete tähtsust.

Viiruse reaktivatsioon

B-rakkude vastu suunatud ravimpreparaatidega ravitud patsientidel võib esineda HBV reaktivatsioon, mis mõnel juhul põhjustab fulminantset hepatiiti, maksapuudulikkust ja surma.

Hetkel ei ole kogemust CARVYKTI valmistamisega patsientidele, kes on seropositiivsed HIV, aktiivse HBV või aktiivse HCV suhtes. Enne patsiendilt preparaadi valmistamiseks rakkude kogumist peavad olema tehtud sõeltestid HBV, HCV ja HIV ning teiste infektsioonitekitajate tuvastamiseks (vt lõik 4.2).

Hüpagammaglobulineemia

CARVYKTIga ravi saavatel patsientidel võib tekkida hüpagammaglobulineemia.

Pärast ravi CARVYKTIga tuleb jälgida immunoglobuliinide sisaldust; kui IgG sisaldus on < 400 mg/dl, tuleb manustada intravenooset immunoglobuliini. Ravida vastavalt standardsele ravijuhendile, sh antibiootikumid või viirusevastane profülaktika ja jälgimine infektsiooni suhtes.

Teisesed pahaloomulised kasvaja

CARVYKTIga ravi saavatel patsientidel võivad tekkida teisesed pahaloomulised kasvaja. Käimasolevas uuringus on teatatud CAR-positiivse T-rakulise lümfoomi juhust. Patsiente tuleb teiseste pahaloomuliste kasvaja suhtes jälgida kogu elu. Juhul kui tekib teine pahaloomuline kasvaja, tuleb pöörduda tootja poole, et saada juhised patsiendilt analüüside tegemiseks vajalike proovide kogumiseks.

Mõju viroloogilistele analüüsidele

CARVYKTI valmistamiseks kasutatud lentiviirusvektor ja HIV sisaldavad piiratud ja väikeses ulatuses identset geneetilist materjali, seetõttu võivad mõned HIV nukleiinhappe testid (*nucleic acid tests*, NAT) anda valepositiivseid tulemusi.

Vere, elundite, kudede ja rakkude doonorlus

CARVYKTIga ravi saanud patsiendid ei tohi loovutada verd, elundeid, kudesid ega rakke transplantatsiooniks. See teave on ka Patsiendi hoiatuskaardil, mis tuleb anda patsiendile.

Ülitundlikkus

CARVYKTI infusiooniga võivad esineda allergilised reaktsioonid. Tõsised ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaksia, võivad olla tingitud CARVYKTI abianetest dimetüülsulfoksiidist (DMSO)

või kanamütsiini jääkidest. Patsiente tuleb 2 tundi pärast infusiooni hoolikalt jälgida raske reaktsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Ravi peab olema kiire ja vastama patsiendi ülitundlikkusreaktsiooni raskusele.

Pikaajaline jälgimine

Patsiendid on soovitatav registreerida registris ja neid jälgitakse, et saada paremaid teadmisi CARVYKTI pikaajalisest ohutusest ja efektiivsusest.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

CARVYKTIga ei ole läbi viidud farmakokineetilisi või farmakodünaamilisi ravimikoostoitmete uuringuid.

Samaaegset manustamist T-rakkude funktsiooni pärssivate ainetega ei ole vormikohaselt uuritud. Samaaegset manustamist T-rakkude funktsiooni stimuleerivate ainetega ei ole uuritud ja toimed on teadmata.

CARVYKTI kliinilistes uuringutes vajasis mõned patsiendid CRSi raviks totsilizumabi, kortikosteroide ja anakinrat. CARVYKTI jätkab ekspansiooni ja jääb organismi püsima ka pärast totsilizumabi manustamist. Uuringus MMY2001 olid totsilizumabiga ravitud patsientidel (n = 68) CARVYKTI C_{max} ja $AUC_{0-28p\grave{a}eva}$ vastavalt 81% ja 72% kõrgemad kui patsientidel (n = 29), kes totsilizumabi ei saanud. Kortikosteroide saanud patsientidel (n = 28) olid C_{max} ja $AUC_{0-28p\grave{a}eva}$ vastavalt 75% ja 112% kõrgemad kui patsientidel, kes kortikosteroide ei saanud (n = 69). Lisaks olid anakinrat saanud patsientidel (n = 20) C_{max} ja $AUC_{0-28p\grave{a}eva}$ vastavalt 41% ja 72% kõrgemad kui patsientidel, kes anakinrat ei saanud (n = 77). Uuringus MMY3002 olid totsilizumabi ja kortikosteroididega seotud tulemused kooskõlas uuringuga MMY2001.

Elusvaktsiinid

Elusviirusvaktsiinidega immuniseerimise ohutust ravi ajal CARVYKTIga või pärast seda ei ole uuritud. Ettevaatusabinõuna ei soovitata vaktsineerida elusviirusvaktsiinidega vähemalt 6 nädala jooksul enne lümfotsüüte vähendava keemiaravi algust, ravi ajal CARVYKTIga ja kuni immuunsuse taastumiseni pärast ravi CARVYKTIga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelistel naistel tuleb enne CARVYKTIga ravi alustamist välistada rasedus.

Andmeid ekspositsiooni kohta ei ole piisavalt, et anda soovitusi kontratseptsiooni kestuse kohta pärast ravi CARVYKTIga.

Kliinilistes uuringutes soovitati rasestumisvõimelistel naistel kasutada suure efektiivsusega kontratseptsiooni meetodit, ning rasestumisvõimeliste naiste meessoost partnereid või neid, kelle partner oli rase, juhendati kasutama kontratseptsiooni barjäärimeetodit kuni ühe aasta jooksul pärast CARVYKTI saamist.

Kontratseptsiooni vajaduse kohta lümfotsüüte vähendavat ravi saavatel patsientidel vt lümfotsüüte vähendava keemiaravi ravimiteabest.

Rasedus

CARVYKTI kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. CARVYKTIga ei ole läbi viidud reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse loomkatseid. Ei ole teada, kas CARVYKTI võib lootele üle kanduda ja põhjustada lootetoksilisust.

Seetõttu ei ole CARVYKTI soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Rasedaid tuleb teavitada võimalikest riskidest lootele. CARVYKTI kasutamisele järgneva raseduse osas tuleb pidada nõu raviarstiga.

Rasedatel, kes on saanud CARVYKTI, võib esineda hüpogammaglobulineemia. Kaaluda tuleb CARVYKTIga ravitud emade vastsündinute immunoglobuliini taseme hindamist.

Imetamine

Ei ole teada, kas CARVYKTI eritub rinnapiima. Rinnapiimaga toitvaid naisi tuleb teavitada võimalikust ohust rinnapiimaga toidetavale lapsele.

Pärast CARVYKTI manustamist tuleb imetamise kaalumise otsust arutada raviarstiga.

Fertiilsus

CARVYKTI toime kohta fertiilsusele andmed puuduvad. CARVYKTI toimeid isaste ja emaste loomade fertiilsusele ei ole loomkatsetes hinnatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

CARVYKTI mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Võimalike neuroloogiliste kõrvaltoimete tõttu on CARVYKTI saavatel patsientidel risk teadvusetaseme ja koordineerimise muutuste või vähenemise tekkeks 8 nädala jooksul pärast CARVYKTI infusiooni (vt lõik 4.4). Patsientidele tuleb soovitada vältida autojuhtimist ja osalemist ohtlikes ametites või tegevustes, nagu raskete või potentsiaalselt ohtlike masinate käsitlemine, manustamise algperioodil ning ka juhul, kui neil tekib mis tahes uusi neuroloogilisi sümptomeid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

CARVYKTI ohutust hinnati 396 hulgimüeloomiga täiskasvanud patsiendil, kellele infundeeriti CARVYKTI kolmes avatud kliinilises uuringus: uuring MMY2001 (N = 106), milles osalesid Ib/II faasi põhikohordi (Ühendriigid; n = 97), ja lisakohordi (Jaapan; n = 9) patsiendid; II faasi uuring MMY2003 (n = 94) ja III faasi uuring MMY3002 (N = 196).

CARVYKTI kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 20\%$) olid neutropeenia (89%), pürektsia (84%), CRS (83%), trombotsütopeenia (60%), aneemia (60%), lihaste ja luustiku valu (38%), väsimus (35%), lümfopeenia (34%), leukopeenia (33%), hüpotensioon (33%), kõhulahtisus (31%), ülemiste hingamisteede infektsioon (30%), hüpogammaglobulineemia (29%), transaminaaside aktiivsuse suurenemine (25%), peavalu (24%), iiveldus (23%) ja köha (21%).

Tõsiseid kõrvaltoimeid oli 41% patsientidest; $\geq 2\%$ patsientidest teatatud tõsised kõrvaltoimed olid CRS (11%), pneumoonia (7%), sepsis (5%), viirusinfektsioon (4%), neutropeenia (4%), kraniaalnärvi paralüüs (4%), ICANS (4%), entsefalopaatia (3%), bakteriaalsed infektsioonid (2%), ülemiste hingamisteede infektsioon (2%), gastroenteriit (2%), febrilne neutropeenia (2%), trombotsütopeenia (2%), hemofagotsütootiline lümfohistiotsütoos (2%), motoorse funktsiooni häire (2%), düspnoe (2%), kõhulahtisus (2%) ja neerupuudulikkus (2%).

Kõige sagedamad ($\geq 5\%$) ≥ 3 . raskusastme mittemematoloogilised kõrvaltoimed olid transaminaaside aktiivsuse suurenemine (11%), pneumoonia (9%), febrilne neutropeenia (8%), sepsis (7%), gammaglutamüül transferaasi aktiivsuse suurenemine (6%), hüpotensioon (6%), pürektsia (6%), bakteriaalne infektsioon (5%) ja hüpogammaglobulineemia (5%).

Kõige sagedamad ($\geq 20\%$) ≥ 3 . raskusastme hematoloogilised kõrvalekalded olid neutropeenia (88%), trombotsütopeenia (44%), aneemia (44%), lümfopeenia (33%) ja leukopeenia (32%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Tabelis 4 on kokku võetud kõrvaltoimed, mis esinesid CARVYKTI saanud patsientidel.

Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed liigitatud esinemissageduse järgi. Igas esinemissageduse rühmas, kui see on asjakohane, on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 4. Kõrvaltoimed hulgemüeloomiga patsientidel, kes said ravi CARVYKTiga (N = 396)

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoime	Esinemus (%)	
			Kõik raskus-astmed	≥ 3. raskus-aste
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Bakteriaalne infektsioon* [#]	13	5
		Ülemiste hingamisteede infektsioon*	30	2
		Viirusinfektsioon*	17	4
		Pneumoonia* [#]	12	9
	Sage	Sepsis ^{1#}	9	7
		Gastroenteriit ²	6	1
		Kuseteede infektsioon ³	5	1
		Seeninfektsioon*	3	< 1
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Neutropeenia*	89	88
		Trombotsütopeenia	60	44
		Aneemia ⁴	60	44
		Leukopeenia	33	32
		Lümfopeenia	34	33
		Koagulopaatia ⁵	12	3
	Sage	Febriilne neutropeenia	8	8
		Lümfotsütoos ⁶	3	1
Immuunsüsteemi häired	Väga sage	Hüpagammaglobulineemia*	29	5
		Tsütokiinide vabanemise sündroom [#]	83	4
	Sage	Hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos [#]	3	2
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Hüpokaltseemia	16	3
		Hüpofosfateemia	17	4
		Vähenenud söögiisu	15	1
		Hüpokaleemia	17	2
		Hüpoalbumineemia	11	< 1
		Hüponatreemia	10	2
		Hüpomagneseemia	12	< 1
		Hüperferritineemia ⁷	10	2
Psühhiaatrilised häired	Sage	Deliirium ⁸	3	< 1
		Isiksuse muutused ⁹	3	1
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Entsefalopaatia ^{10#}	10	2
		Immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom [#]	11	2
		Motoorse funktsiooni häire ¹¹	13	2
		Pearinglus*	13	1
		Peavalu	24	0
		Unehäire ¹²	10	1
		Sage	Afaasia ¹³	5
	Kraniaalnärvi paralüüs ¹⁴		7	1
	Parees ¹⁵		1	< 1
	Ataksia ¹⁶		4	< 1
	Treemor*		5	< 1
			Neurotoksilisus [#]	1
		Perifeerne neuropaatia ¹⁷	7	1
Aeg-ajalt	Guillaini-Barré sündroom	< 1	< 1	

Südame häired	Väga sage	Tahhükardia*	13	1
	Sage	Südamearütmiaid ¹⁸	4	2
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpotensioon*	33	6
		Hüpertensioon	11	4
		Hemorraagia ^{19#}	10	2
	Sage	Tromboos*	4	1
		Kapillaaride lekke sündroom	1	0
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Hüpoksia*	13	4
		Düspnoe ^{20#}	14	3
		Köha*	21	0
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus ²¹	31	3
		Iiveldus	23	< 1
		Oksendamine	12	0
		Kõhukinnisus	15	0
	Sage	Kõhuvalu*	8	0
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hüperbilirubineemia	3	1
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve*	9	0
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihaste ja luustiku valu*	38	3
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Neerupuudulikkus ²²	6	4
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Püreeksia	84	6
		Väsimus*	35	4
		Külmavärinad	14	0
		Tursed ²³	16	1
		Valu*	11	1
Uuringud	Väga sage	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine*	25	11
		Gammaglutamültransferaasi aktiivsuse suurenemine	10	6
	Sage	C-reaktiivse valgu sisalduse suurenemine	7	1
		Veres alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine	8	3

Kõrvaltoimetest teatamisel on aluseks MedDRA versioon 25.0

Hõlmab surmaga lõppenud juhtu(sid).

* Põhineb grupeeritud terminil.

- 1 Sepsis hõlmab baktereemiat, bakteriaalset sepsist, *Candida*-sepsist, seadmest tingitud baktereemiat, enterokokkbaktereemiat, hemofiilus-sepsist, neutropeenilist sepsist, pseudomoonasbaktereemiat, pseudomoonas-sepsist, sepsist, septilist šokki, stafülokokkbaktereemiat, streptokokksepsist, süsteemset kandidiaasi ja urosepsist.
- 2 Gastroenteriit hõlmab bakteriaalset enterokoliiti, infektsioosset enterokoliiti, viirusenterokoliiti, enteroviiruse infektsiooni, gastroenteriiti, krüptosporiidgastroenteriiti, rotaviirusgastroenteriiti, salmonellagastroenteriiti, viiruslikku gastroenteriiti, seedetrakti infektsiooni ja jämesoole infektsiooni.
- 3 Kuseteede infektsioon hõlmab tsüstiiti, kuseteede *Escherichia*-infektsiooni, kuseteede infektsiooni, kuseteede bakteriaalset infektsiooni ja kuseteede viirusinfektsiooni.
- 4 Aneemia hõlmab aneemiat ja rauapuudusaneemiat.
- 5 Koagulopaatia hõlmab aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja pikenemist, vere fibrinogeenisisalduse vähenemist, kõrvalekaldeid hüübimistestides, koagulopaatiat, dissemineeritud intravaskulaarset koagulatsiooni, hüpfibrinogeneemiat, rahvusvahelise normaliseeritud suhte suurenemist, protrombiinisalduse suurenemist ja protrombiiniaja pikenemist.
- 6 Lümfotsütoos hõlmab lümfotsüütide arvu suurenemist ja lümfotsütoosi.
- 7 Hüperferritineemia hõlmab hüperferritineemiat ja seerumi ferritiinisalduse suurenemist.
- 8 Deliirium hõlmab agiteeritust, deliiriumi, desorientatsiooni, eufoorilist meeleolu, hallutsinatsioone, ärrituvust ja rahutust.
- 9 Isiksuse muutused hõlmavad emotsionaalset tuimust, ükskõiksust, isiksuse muutust ja näo vähenenud ilmekust.
- 10 Entsefalopaatia hõlmab amneesiat, bradüfreeniat, segasusseisundit, teadvusetaseme alanemist, tähelepanuhäiret, entsefalopaatiat, letargiat, mäluhäireid, vaimset kahjustust, vaimse seisundi muutusi, psühhomotoorset pidurdatust ja aeglast vastust ärritajale.
- 11 Motoorse funktsiooni häire hõlmab agraafiat, düsgraafiat, silmalau ptoosi, mikrograafiat, motoorse funktsiooni häiret, lihasjäikust, lihasspasme, lihaspinget, lihasnõrkust, müokloonust ja parkinsonismi.
- 12 Unehäire hõlmab hüpersomniat, insomniat, unehäiret ja somnolentsust.
- 13 Afaasia hõlmab afaasiat, düsartriad, aeglast kõnet ja kõnehäiret.
- 14 Kraniaalnärvi paralüüs hõlmab Belli halvatus, kraniaalnärvi paralüüsi, näonärvi häiret, näo paralüüsi, näo pareesi, III närvi paralüüsi, kolmiknärvi paralüüsi ja VI närvi paralüüsi.
- 15 Parees hõlmab hemipareesi, pareesi ja peronealnärvi halvatus.
- 16 Ataksia hõlmab ataksiat, tasakaaluhäiret, düsmeetriat ja kõnnakuhäiret.
- 17 Perifeerne neuropaatia hõlmab perifeerset neuropaatiat, perifeerset motoorset neuropaatiat, perifeerset sensomotoorset neuropaatiat, perifeerset sensoorset neuropaatiat ja polüneuropaatiat.
- 18 Südamearütmiaid hõlmavad kodade fibrillatsiooni, kodade laperdust, teise astme atrioventrikulaarset blokaadi, supraventrikulaarset tahhükardiat, ventrikulaarseid ekstrasüstoleid ja ventrikulaarset tahhükardiat.
- 19 Hemorraagia hõlmab kateetri sisenemiskoha hemorraagiad, tserebraalset hemorraagiad, konjunktiivihemorraagiad, kontusiooni, ninaverejooksu, silma kontusiooni, hematomeesi, hematotseesi, hematoomi, hematuuriat, hemoptüüsi, seedetrakti alumise osa hemorraagiad, kopsuhemorraagiad, võrkkesta hemorraagiad, retroperitoneaalset hemorraagiad, subarahnoidaalset hemorraagiad ja subduraalset hematoomi.
- 20 Düspnoe hõlmab ägedat respiratoorset puudulikkust, düspnoed, pingutusdüspnoed, respiratoorset puudulikkust, tahhüpnood ja vilistavat hingamist.
- 21 Kõhulahtisus hõlmab koliiti ja kõhulahtisust.
- 22 Neerupuudulikkus hõlmab ägedat neerupuudulikkust, vere kreatiniinisalduse suurenemist, kroonilist neeruhaigust, neerupuudulikkust ja neerukahjustust.
- 23 Turse hõlmab näoturset, vedelikupeetust, generaliseerunud turset, hüpervoleemiat, piirdunud turset, turset, perifeerset turset, suulae turset, periorbitaalset turset, perifeerseid turseid, kopsupaisu ja kopsuturset.

Uuringus MMY3002 osalenud 196 patsiendist 20 patsienti, kellel oli kõrgema riskiga haigus, progresseerusid varakult ja kiiresti CARVYKTI infusioonile eelneva üleminekuravi ajal ning said CARVYKTI järgneva ravina (vt lõik 5.1). Nendest patsientidest ühel (5%) teatati MNT-st; selle raskusaste oli „kerge“ (1. või 2. raskusaste). CRSi puhul teatati sagedamini 3. ja 4. raskusastmest (25%), sh CRSi juhud, mis tüsistusid HLH (10%) või DIKiga (10%). ICANSi puhul teatati suurema esinemissagedusega (35%) ja raskusega (10%) 3. raskusastmest. Viis patsienti surid CARVYKTIga seotud letaalsete kõrvaltoimete tõttu (2 patsienti HLH või DIKi kontekstis tekkinud verejooksu ning 3 patsienti letaalsete infektsioonide tõttu).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tsütokiiniide vabanemise sündroom

CRSist teatati 83%-l patsientidest (n = 330); 79%-l (n = 314) patsientidest olid 1. või 2. raskusastme CRSi nähud, 4%-l (n = 15) patsientidest olid 3. või 4. raskusastme CRSi nähud ja < 1%-l (n = 1) patsientidest oli 5. raskusastme CRSi näht. CRSist taastus üheksakümmend kaheksa protsenti patsientidest (n = 323). CRSi kestus oli ≤ 18 päeva kõigil patsientidel, välja arvatud üks, kellel CRS kestis 97 päeva, tuisustus sekundaarse HLHga, millele järgnes letaalne lõpe. Kõige sagedamad (≥ 10%) CRSiga seotud nähud või sümptomid olid pürektsia (81%), hüpotensioon (28%), aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine (12%) ja hüpoksia (10%). Jälgimise ja ravi juhend: vt lõik 4.4.

Neurotoksilisus

Neurotoksilisus ilmnes 23% patsientidest (n = 89); 5% (n = 21) patsientidest oli 3. või 4. raskusastme neurotoksilisus ja 1% (n = 3) patsientidest oli 5. raskusastme neurotoksilisus (ühel ICANSi tõttu, ühel neurotoksilisuse tõttu koos olemasoleva parkinsonismiga ning ühel entsefalopaatia tõttu). Lisaks oli üheteistkümne patsiendi ravi letaalse lõppega koos kaasuva neurotoksilisusega surma hetkel; kaheksa surmajuhtu olid tingitud infektsioonist (sh kaks surmajuhtu patsientidel, kellel olid olemasoleva parkinsonismi nähud ja sümptomid, nagu kirjeldatud allpool) ning ühe surmajuhtu põhjustasid vastavalt nii hingamispuudulikkus, südame-hingamisteede seiskus kui intraparenhümaalne hemorraagia. Jälgimise ja ravi juhendit vt lõigust 4.4.

Immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (ICANS)

Koonduringutes (N = 396) esines ICANS 11% patsientidest (n = 45), kusjuures 2% patsientidest (n = 7) oli 3. või 4. raskusastme ICANS ning < 1% (n = 1) oli 5. raskusastme ICANS. Sümptomite hulka kuulusid afaasia, aeglane kõne, düsgraafia, entsefalopaatia, teadvusetaseme alanemine ja segasusseisund. Aja mediaan CARVYKTI infusioonist kuni ICANSi esmase avaldumiseni oli 8 päeva (vahemik: 2 kuni 15 päeva, välja arvatud 1 patsiendil, kellel ICANS avaldus 26 päeva pärast) ja kestuse mediaan oli 3 päeva (vahemik: 1 kuni 29 päeva, välja arvatud 1 patsiendil, kes suri 40 päeva pärast).

Neuromotoorne ja neurokognitiivne toksilisus koos parkinsonismi nähtude ja sümptomitega

89 patsiendist, kellel koonduringutes (N = 396) oli mis tahes neurotoksilisus, oli üheksal meessoost patsiendil neurotoksilisus koos mitmete parkinsonismi nähtude ja sümptomitega, mis erinesid ICANSist. Parkinsonismi maksimaalse toksilisuse astmed olid järgmised: 1. raskusaste (n = 1), 2. raskusaste (n = 2), 3. raskusaste (n = 6). Parkinsonismi avaldumise aja mediaan oli 38,0 päeva (vahemik: 14 kuni 914 päeva) alates CARVYKTI infusioonist. Üks patsient (3. raskusaste) suri neurotoksilisuse tõttu koos kaasuva parkinsonismiga 247 päeva pärast CARVYKTI manustamist ja kaks patsienti (2. raskusaste ja 3. raskusaste), kellel oli kaasuv parkinsonism, surid infektsiooni tagajärjel 162 ja 119 päeva pärast CARVYKTI manustamist. Üks patsient taastus (3. raskusaste). Ülejäänud 5 patsiendil püsisid parkinsonismi sümptomid kuni 996 päeva pärast CARVYKTI manustamist. Kõigil 9 patsiendil oli anamneesis varasem CRS (1. raskusaste n = 1; 2. raskusaste n = 6; 3. raskusaste n = 1; 4. raskusaste n = 1), samas kui 6 patsiendil 9-st oli anamneesis varasem ICANS (1. raskusaste n = 5; 3. raskusaste n = 1).

Guillaini-Barré sündroom

Koonduringutes (N = 396) teatati GBSist pärast ravi CARVYKTIga ühel patsiendil. Kuigi GBSi sümptomid paranesisid kortikosteroidide ja intravenoosse immunoglobuliini manustamisel, suri see patsient 139 päeva pärast CARVYKTI manustamist gastroenteriidi järgse entsefalopaatia tõttu koos kaasuvate GBSi sümptomitega.

Perifeerne neuropaatia

Koonduringutes (N = 396) arenes 27 patsiendil perifeerne neuropaatia, mis avaldus sensoorse, motoorse või sensomotoorse neuropaatia. Aja mediaan sümptomite avaldumiseni oli 57 päeva (vahemik: 1 kuni 914 päeva), perifeersete neuropaatiaste kestuse mediaan oli 140 päeva (vahemik: 1 kuni 766 päeva), sh kaasuva neuropaatiaga. Neist 27 patsiendist 5-l oli 3. või 4. raskusastme perifeerne neuropaatia (mis lahenes 1 patsiendil ilma teatatud ravita ning jäi püsima ülejäänud

4 patsiendil, sh ühel patsiendil, kes paranes pärast ravi deksametasooniga). Ülejäänud 22 patsiendist, kellel oli ≤ 2 . raskusastme perifeerne neuropaatia, lahenes perifeerne neuropaatia ilma teatatud ravita 6 patsiendil ning pärast ravi duloksetiiniga 2 patsiendil ning jäi püsima ülejäänud 10 patsiendil.

Kraniaalnärvi paralüüs

Koonduringutes (N = 396) oli kraniaalnärvi paralüüs 27 patsiendil. Aja mediaan avaldumiseni oli 22 päeva (vahemik: 17 kuni 101 päeva) pärast CARVYKTI infusiooni ja aja mediaan lahenemiseni oli 56 päeva (vahemik: 1 kuni 209 päeva) alates sümptomite tekkimisest.

Pikaajaline ja korduv tsütopeenია

3. või 4. raskusastme tsütopeeniad 1. päeval pärast annustamist, mis ei lahenedu ≤ 2 . raskusastmeni 30. päevaks pärast CARVYKTI infusiooni, hõlmasid trombotsütopeeniad (33%), neutropeeniad (29%), lümfopeeniad (25%) ja aneemiad (3%). Pärast 60. CARVYKTI manustamisele järgnenud päeva oli vastavalt 23%, 21%, 7% ja 4% patsientidest 3. või 4. raskusastme lümfopeenia, neutropeenia, aneemia ja trombotsütopeenia pärast nende algset taastumist 3. või 4. raskusastme tsütopeeniast.

Tabelis 5 on loetletud 3. või 4. raskusastme tsütopeeniade esinemissagedused pärast annustamist, mis ei taandunud ≤ 2 . raskusastmeni vastavalt 30. ja 60. päevaks.

Tabel 5. Pikaajaliste ja korduvate tsütopeeniade esinemissagedused pärast ravi CARVYKTIga (N = 396)

	3/4. raskusaste (%) pärast 1. päeva annustamist	Algne 3/4. raskusaste (%) ei taandunud^a ≤ 2. raskusastmeni 30. päevaks	Algne 3/4. raskusaste (%) ei taandunud^a ≤ 2. raskusastmeni 60. päevaks	3/4. raskusastme esinemine (%) > 60 päeva pärast (3/4. raskusastme algse taandumise^a järel)
Trombotsütopeenia	191 (48%)	132 (33%)	76 (19%)	14 (4%)
Neutropeenia	381 (96%)	114 (29%)	44 (11%)	81 (21%)
Lümfopeenia	391 (99%)	98 (25%)	46 (12%)	90 (23%)
Aneemia	180 (46%)	11 (3%)	12 (3%)	26 (7%)

^a Kalendripäeva kohta kasutatakse halvimat laboratoorse uuringu tulemust suurima toksilisuse raskusastmega. Taandumist määratleti järgnevalt: nõutav vähemalt 2 järjestikust ≤ 2 . raskusastme tulemust erinevatel päevadel, kui paranemisperiood oli ≤ 10 päeva.

Märkus. Analüüs hõlmab laboritulemusi, mida hinnati pärast 1. päeva kuni 100. päevani uuringutes MMY2001 ja MMY2003 või 112. päevani uuringus MMY3002 või järgmise ravi alguses, sõltuvalt sellest, mis saabus esimesena.

Trombotsütopeenia: 3./4. raskusaste – vereliistakute arv $< 50\,000$ rakku/ μ l.

Neutropeenia: 3./4. raskusaste – neutrofiilide arv < 1000 rakku/ μ l.

Lümfopeenia: 3./4. raskusaste – lümfootsütide arv $< 0,5 \times 10^9$ rakku/l.

Aneemia: 3. raskusaste – hemoglobiin < 8 g/dl. NCI-CTCAE v5 järgi laboratoorse tulemuste alusel 4. raskusastet ei määratletud.

Protsentväärtused põhinevad ravitud patsientide arvul.

Tõsised infektsioonid

Infektsioone oli 52% patsientidest (n = 206); 17% patsientidest (n = 66) olid 3. või 4. raskusastme infektsioonid ja surmaga lõppenud infektsioonid (COVID-19 pneumoonia, pneumoonia, sepsis, *Clostridium difficile* koliit, septiline šokk, bronhopulmonaalne aspergilloos, pseudomonas-sepsis, neutropeeniline sepsis ja kopsuabstsess) tekkisid 4% patsientidest (n = 17). Kõige sagedamini teatatud ($\geq 2\%$) 3. või suurema raskusastme infektsioonid olid pneumoonia, COVID-19 pneumoonia ja sepsis. Febrilset neutropeeniad täheldati 6% patsientidest ja 2% oli tõsine febriline neutropeenia. Jälgimise ja ravi juhend: vt lõik 4.4.

Hüpopogammaglobulineemia

Koonduringutes (N = 396) oli hüpopogammaglobulineemia 30% patsientidest, kusjuures 5% patsientidest 3. raskusastme hüpopogammaglobulineemia. Pärast infusiooni langesid immunoglobuliini laboratoorsed väärtused alla 500 mg/dl 91% (359/396) patsientidest, kes said ravi CARVYKTIga. Pärast infusiooni oli hüpopogammaglobulineemia kas kõrvaltoimena või immunoglobuliini laboratoorse väärtusena alla 500 mg/dl 92% (363/396) patsientidest. Viiskümmend

kolm protsenti patsientidest said pärast CARVYKTI manustamist intravenooset immunoglobuliini kas kõrvaltoime tõttu või profülaktikaks. Jälgimise ja ravi juhend: vt lõik 4.4.

Immunogeensus

CARVYKTI immunogeensus on hinnatud valideeritud testi abil, mis on mõeldud CARVYKTI-vastaste seonduvate antikehade tuvastamiseks enne annustamist ning mitmetel ajahetkedel pärast infusiooni. Koonduringutes (N = 363) esinesid ravitekked CAR-vastased antikehad 23% patsientidest (83/363), kellelt oli saadud adekvaatne testimaterjal. Puudusid selged tõendid selle kohta, et täheldatud CAR-vastased antikehad mõjutaksid CARVYKTI algse ekspansiooni kineetikat ja püsimist, efektiivsust või ohutust.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puuduvad andmed CARVYKTI üleannustamise nähtude või tagajärgede kohta.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, teised kasvjavastased ained, ATC-kood: L01XL05

Toimemehhanism

CARVYKTI on BCMAle suunatud geneetiliselt muundatud autoloogsete T-rakkude immunoteraapia, milles patsiendi enda T-rakud programmeeritakse kimäärse antigeeni retseptori (*chimeric antigen receptor*, CAR) transgeeni abil ümber ära tundma ja hävitama BCMA-d ekspresseerivaid rakke. BCMA-d ekspresseeritakse peamiselt pahaloomulise hulgemüeloomi B-liini rakkude, samuti hilisstaadiumis B-lümfotsüütide ja plasmarakkude pinnal. CARVYKTI CAR-valgus on kaks BCMA-d äratundvat üksikdomeenset antikeha, mis on disainitud tagama kõrge aviiduse inimese BCMA, 4-1BB kostimuleeriva domeeni ja CD3-zeta (CD3ζ) signaalseeriva tsütoplasmaatilise domeeni suhtes. Seonduv BCMA-d ekspresseerivate rakkudega tingib CAR T-rakkude aktivatsiooni, ekspansiooni ja sihtrakkude eliminatsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

In vitro kooskultiveerimise katsetes on näidatud, et tsitokabtagenauteelse poolt vahendatud tsütotoksilisus ja tsütokiinide (interferoon-gamma, [IFN-γ], tuumori nekroosi faktor alfa [TNF-α], interleukiin [IL]-2) vabanemine olid BCMAst sõltuvad.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

CARTITUDE-1 (uuring MMY2001)

MMY2001 oli avatud üheharuline mitmekeskuseline Ib/II faasi uuring, milles hinnati CARVYKTI efektiivsust ja ohutust kasutamisel retsidiveeruva ja refraktaarse hulgemüeloomiga täiskasvanutel, kes olid varem saanud vähemalt 3 eelneva rea müeloomivastast ravi, mis hõlmas proteasoomi inhibiitorit, immunomoduleerivat ravimit ja CD38-vastast antikeha, ning kellel esines haiguse progressioon ≤ 12 kuud pärast viimast ravi. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli teadaolev aktiivne või varasem oluline kesknärvisüsteemi (KNS) haigus, sh KNSi hulgemüeloom, patsiendid, kes olid varem saanud teist BCMA-vastast ravi, kellele oli tehtud allogeenne tüvirakkude transplantatsioon 6 kuu jooksul enne afereesi või kes said käimasolevat ravi immunosuppressantidega, kellel oli kreatiniini kliirens < 40 ml/min, absoluutne lümfotsüütide kontsentratsioon < 300/μl, maksa transaminaaside

aktiivsus > 3 korda üle normi ülemise piiri, südame väljutusfraktsioon < 45% või aktiivne tõsine infektsioon.

Kokku läbis leukaferesi 113 patsienti; kõigile patsientidele valmistati CARVYKTI. Kuusteist patsienti ei saanud ravi CARVYKTIga (n = 12 pärast leukaferesi ja n = 4 pärast lümfotsüüte vähendavat ravi) kas patsiendi poolt nõusoleku tagasivõtmise (n = 5), haiguse progressiooni (n = 2) või surma tõttu (n = 9).

97 ravitud patsiendi puhul oli aja mediaan alates leukaferesiks võetud materjali tootmiskohta jõudmise päevast kuni infusiooniks valmistatud ravimpreparaadi vabastamiseni 29 päeva (vahemik: 23...64 päeva) ja aja mediaan alates algsest leukaferesist kuni CARVYKTI infusioonini oli 47 päeva (vahemik: 41...167 päeva).

Pärast leukaferesi ja enne CARVYKTI manustamist said 73 patsienti 97-st (75%) sildravi. Kõige sagedamini sildraviks kasutatud ravimid ($\geq 20\%$ patsientidest) olid deksametasoon: 62 patsiendil (63,9%), bortesomiib: 26 patsiendil (26,8%), tsüklofosfamiid: 22 patsiendil (22,7%) ja pomalidomiid: 21 patsiendil (21,6%).

CARVYKTI manustati ühekordse i.v. infusioonina 5...7 päeva pärast lümfotsüüte vähendava kemoteraapia (300 mg/m^2 tsüklofosfamiidi intravenoosselt üks kord ööpäevas ja 30 mg/m^2 fludarabiini intravenoosselt üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul) alustamist. Üheksakümne seitsmele patsiendile manustati CARVYKTI annuse mediaaniga $0,71 \times 10^6$ CAR-positiivset elusat T-rakku/kg (vahemik: $0,51 \dots 0,95 \times 10^6$ rakku/kg). Kõik patsiendid hospitaliseeriti CARVYKTI infusiooni manustamiseks ja minimaalselt 10 sellele järgnenud päevaks.

Tabel 6. Patsientide demograafilised ja uuringueelsed omadused

Analüüsivalim	Kõik ravitud patsiendid (N = 97)	Kõik leukaferesi saanud patsiendid (N = 113)
Vanus (aastad)		
Kategooria n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65...75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Mediaan (vahemik)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)
Sugu		
Mehed n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Naised n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Rass		
Ameerika indiaanlane või Alaska põliselanik	1 (1)	1 (1)
Asiaat	1 (1)	1 (1)
Mustanahaline või afroameeriklane	17 (17,5)	17 (15)
Hawaii põliselanik või muu Vaikse ookeani saare elanik	1 (1)	1 (1)
Valgenahaline	69 (71)	83 (73,5)
Muud	0	0
Ei ole teatatud	8 (8)	10 (9)
ECOG skoor enne infusiooni n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
Uuringueelne ISS staadium n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)

Kreatiniini kliirens / eGFR (MDRD) (ml/min/1,73m²) Mediaan (vahemik)	88,44 (41,8; 242,9)	73,61 (36,2; 177,8)
Aeg hulgimüeloomi esmadiagnoosist kuni uuringusse kaasamiseni (aastad) Mediaan (vahemik)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
Ekstramedullaarse plasmatsütoomi esinemine, n (%) Jah Ei	13 (13) 84 (87)	NA ^a NA ^a
Uringueelne tsütogeneetiline risk n (%) Standardrisk Kõrge risk Del17p T(4;14) T(14;16) Teadmata	68 (70) 23 (24) 19 (20) 3 (3) 2 (2) 6 (6)	70 (62) 28 (25) 22 (19,5) 5 (4) 3 (3) 15 (13)
Kasvaja BCMA ekspressioon (%) Mediaan (vahemik)	80 (20; 98)	80 (20; 98)
Varasemate hulgimüeloomivastaste raviliinide arv Mediaan (vahemik)	6 (3; 18)	5 (3; 18)
Varasem ravi PI+IMiD+CD38-vastaste antikehadega, n (%)	97 (100)	113 (100)
Varasem autoloogne SCT, n (%)	87 (90)	99 (88)
Varasem allogeenne SCT, n (%)	8 (8)	8 (7)
Refraktaarne varasema ravi suhtes mis tahes ajahetkel (%)	97 (100)	113 (100)
Refraktaarne PI+IMiD+CD38-vastaste antikehade suhtes, n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Refraktaarne varasema ravi viimase raviliini suhtes, n (%)	96 (99)	112 (99)

ECOG = Ida onkoloogiaalane koostöörühm (Eastern Cooperative Oncology Group); ISS = rahvusvaheline staadiumite süsteem (*International Staging System*); PI = proteasoomi inhibiitor; IMiD = immunomoduleeriv ravim (*immunomodulatory drug*); SCT = tüviraku transplanteerimine (*stem cell transplant*); NA = ei ole kohaldatav.

^a Plasmatsütoome hinnati alles vahetult enne lümfotsüüte vähendavat ravi.

Efektiivsustulemused põhinesid üldisel ravivastuse määral, mis määratleti sõltumatu läbivaatuskomitee (*Independent Review Committee*) hinnangu põhjal IMWG kriteeriumite alusel (vt tabel 7).

Tabel 7. Efektiivsustulemused uuringus MMY2001

Analüüsivalim	Kõik ravitud patsiendid (N = 97)	Kõik leukaferesi saanud patsiendid (N = 113)
Üldine ravivastuse määr (sCR^a + VGPR + PR) n (%) 95% CI (%)	95 (97,9) (92,7; 99,7)	95 (84,1) (76,0; 90,3)
Range täielik ravivastus (sCR) ^a n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
Väga hea osaline ravivastus (VGPR) n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
Osaline ravivastus (PR) n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
Ravivastuse kestus (DOR) (kuud)^b Mediaan (95% CI)	NE (28,3; NE)	-
DOR, kui parim ravivastus oli sCR ^a (kuud) Mediaan (95% CI)	NE (28,3; NE)	-
Aeg ravivastuseni (kuud) Mediaan (vahemik)	0,95 (0,9; 10,7)	-

MRD-negatiivsete määr n (%)^c	56 (57,7)	56 (49,6)
95% CI (%)	(47,3; 67,7)	(40,0; 59,1)
MRD-negatiivsed patsiendid, kellel oli sCR n (%)^c	42 (43,3)	42 (37,2)
95% CI (%)	(33,3; 53,7)	(28,3; 46,8)

CI = usaldusintervall; MRD = minimaalne jääkhaigus; NE = ei ole hinnatav

Märkused. Põhineb järeljälgimise perioodil kestuse mediaaniga 28 kuud

^a Kõik täielikud ravivastused olid ranged ravivastused.

^b Hinnanguline DOR määr 24 kuu pärast oli 60,3% (95% CI: 49,6%; 69,5%) ja 30 kuu pärast 51,2% (95% CI: 39,0%; 62,1%).

^c Arvesse võeti ainult MRD hindamised (10^{-5} testimise läviväärtus), mille korral kolme kuu jooksul saabus CR/sCR kuni surma / progressiooni / järgmise ravini (välja arvatud). Kõik täielikud ravivastused olid ranged ravivastused. MRD-negatiivsuse määr [(%) 95% CI] hinnatavatel patsientidel (n = 61) oli 91,8% (81,9%; 97,3%).

CARTITUDE-4 (uuring MMY3002)

MMY3002 on III faasi randomiseeritud avatud mitmekeskuseline uuring, milles hinnatakse CARVYKTIga ravi efektiivsust retsidiveerunud ja lenalidomiidi suhtes refraktaarse hulgmüeloomiga patsientidel, kes on varem saanud vähemalt ühte raviliini, mis sisaldas proteasoomi inhibiitorit ja immunomoduleerivat ainet. Kokku 419 patsienti randomiseeriti saama kas afereesisarja, üleminekuravi, lümfotsüüte vähendavat ravi ja CARVYKTI (n = 208) või standardravi, mis sisaldas arsti valikul daratumumabi, pomalidomiidi ja deksametasooni või bortesomiibi, pomalidomiidi ja deksametasooni (n = 211).

Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli anamneesis teadaolev aktiivne või varasem kesknärvisüsteemi haigus, hulgmüeloomi meningealse kahjustuse kliinilised tunnused, anamneesis Parkinsoni tõbi või muu neurodegeneratiivne haigus, varasem kokkupuude teiste BCMA-vastaste ravimeetoditega või mis tahes sihtmärgile suunatud CAR-T rakkude raviga, allogeenne tüvirakkude siirdamine 6 kuu jooksul enne afereesi või käimasolev ravi immunosupressantidega või autoloogne tüvirakkude siirdamine 12 nädala jooksul enne afereesi.

419 randomiseeritud patsiendist (208 CARVYKTI ja 211 standardravi harusse) 57% olid mehed, 75% olid euroopiidest rassist, 3% mustanahalised või afroameeriklased ja 7% hispaanlased või ladina-ameeriklased. Patsientide vanuse mediaan oli 61 aastat (vahemik: 28 kuni 80 aastat). Patsientide varasemalt saadud ravide arvu mediaan oli 2 (vahemik: 1 kuni 3) ja 85% patsientidest olid varem läbinud autoloogse tüvirakkude siirdamise (*autologous stem cell transplantation*, ASCT). Üheksakümmend üheksa protsenti patsientidest olid refraktaarsed oma viimase raviliini suhtes. Nelikümmend kaheksa protsenti olid refraktaarsed proteasoomi inhibiitori (PI) ja 100% olid refraktaarsed immunomoduleeriva aine suhtes.

Kõik 208 CARVYKTI harusse randomiseeritud patsienti läbisid afereesi. Pärast afereesi ja enne CARVYKTI manustamist said kõik 208 randomiseeritud patsienti protokolliga ettenähtud kohustuslikku üleminekuravi (standardravi). Neist 208 patsiendist 12 ei saanud ravi CARVYKTIga haiguse progressiooni (n = 10) või surma (n = 2) tõttu ning 20 patsiendil progresseerus haigus enne CARVYKTI infusiooni, kuid nad olid võimelised saama CARVYKTI järgmise ravina.

CARVYKTI uuringuravimina saanud 176 patsiendi puhul oli aja mediaan alates afereesimaterjali tootmisettevõttesse jõudmisele järgnevast päevast kuni infusiooniravimi vabastamiseni 44 päeva (vahemik: 25 kuni 127 päeva) ja aja mediaan esimesest afereesist kuni CARVYKTI infusioonini oli 79 päeva (vahemik: 45 päeva kuni 246 päeva).

CARVYKTI manustati ühekordse i.v. infusioonina 5 kuni 7 päeva pärast lümfotsüüte vähendava kemoterapia (300 mg/m² tsüklofosfamiidi intravenoosselt üks kord ööpäevas ja 30 mg/m² fludarabiini intravenoosselt üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul) alustamist annuse mediaaniga $0,71 \times 10^6$ CAR-positiivset elusat T-rakku/kg (vahemik: 0,39 kuni $1,07 \times 10^6$ rakku/kg).

Esmane efektiivsuse mõõdik oli progressioonivaba elulemus (PFS), mille analüüs põhines ravikavatsuslikul analüüsivalimil (tabel 8 ja joonis 1). Pärast jälgimisperioodi mediaanse kestusega 15,9 kuud oli PFSi mediaan 11,8 kuud (95% CI: 9,7; 13,8) standardravi puhul ja mittehinnatav (NE) (95% CI: 22,8; NE) CARVYKTI harus (riskitiheduste suhe: 0,26 [95% CI: 0,18; 0,38]). Hinnanguline

PFSi määr 12. kuul oli 75,9% (95% CI: 69,4%; 81,1%) CARVYKTI harus ja 48,6% (95% CI: 41,5%; 55,3%) standardravi harus. CARVYKTI harus hinnangulise ravivastuse kestuse (DOR) mediaanini ei jõutud. Standardravi harus oli hinnanguline DORi mediaan 16,6 kuud (95% CI: 12,9; NE). Pärast jälgimisperioodi mediaanse kestusega 15,9 kuud oli üldise elulemuse (OS) mediaan NE (95% CI: NE; NE) CARVYKTI harus ja 26,7 kuud (95% CI: 22,5; NE) standardravi harus (riskitiheduste suhe: 0,78 [95% CI: 0,50; 1,20]; p-väärtus = 0,2551). Ajakohastatud OSi tulemused jälgimisperioodi mediaanse kestusega 28,7 kuud on esitatud tabelis 8 ja joonisel 2.

Tabel 8. Efektiivsuse tulemused uuringus MMY3002 (ravikavatsuslik valim)

	CARVYKTI (N = 208)	Standardravi (N = 211)
Progressioonivaba elulemus^a		
Juhtude arv, n (%)	65 (31,3)	122 (57,8)
Mediaan kuudes [95% CI] ^b	NE [22,8; NE]	11,8 [9,7; 13,8]
Riskitiheduste suhe [95% CI] ^c	0,26 [0,18; 0,38]	
p-väärtus ^d	< 0,0001	
Täielik ravivastus või parem määr^a, % [95% CI]	73,1 [66,5; 79,0]	21,8 [16,4; 28,0]
p-väärtus ^e	< 0,0001	
Üldine ravivastuse määr (ORR)^a, % [95% CI]	84,6 [79,0; 89,2]	67,3 [60,5; 73,6]
p-väärtus ^e	< 0,0001	
Üldine MRD-negatiivsuse määr, % [95% CI]	60,6 [53,6; 67,3]	15,6 [11,0; 21,3]
p-väärtus ^f	< 0,0001	
Üldine elulemus (OS)		
Juhtude arv, n (%)	48 (23,1)	77 (36,5)
Mediaan kuudes [95% CI] ^b	NE [NE; NE]	NE [34,0; NE]
Riskitiheduste suhe [95% CI] ^g	0,57 [0,40; 0,83]	

NE = ei ole hinnatav; CI = usaldusintervall; MRD = minimaalne jääkhaigus

Märkused. PFS, ravivastuse määr ja MRD negatiivsuse määr põhinevad järeljälgimise kestusel mediaaniga 15,9 kuud.

Üldine elulemus põhineb järeljälgimise kestusel mediaaniga 28,7 kuud.

^a Rahvusvahelise müeloomi töögrupi (*International Myeloma Working Group*, IMWG) konsensuse alusel, hinnatud arvutialgoritmi abil

^b Kaplani-Meieri hinnang

^c Põhineb stratifitseeritud Coxi proportsionaalsel riskide mudelil, hõlmates vaid PFSi juhte, mis esinesid enam kui 8 nädalat pärast randomiseerimist. Riskitiheduste suhe < 1 näitab CARVYKTI haru eelist. Kõigis stratifitseeritud analüüsides põhines stratifitseerimine uurija valikul (PvD või DPd), ISS astmel (I, II, III) ja eelnenud ravide arvul (1 vs. 2 või 3), nagu randomiseeritud.

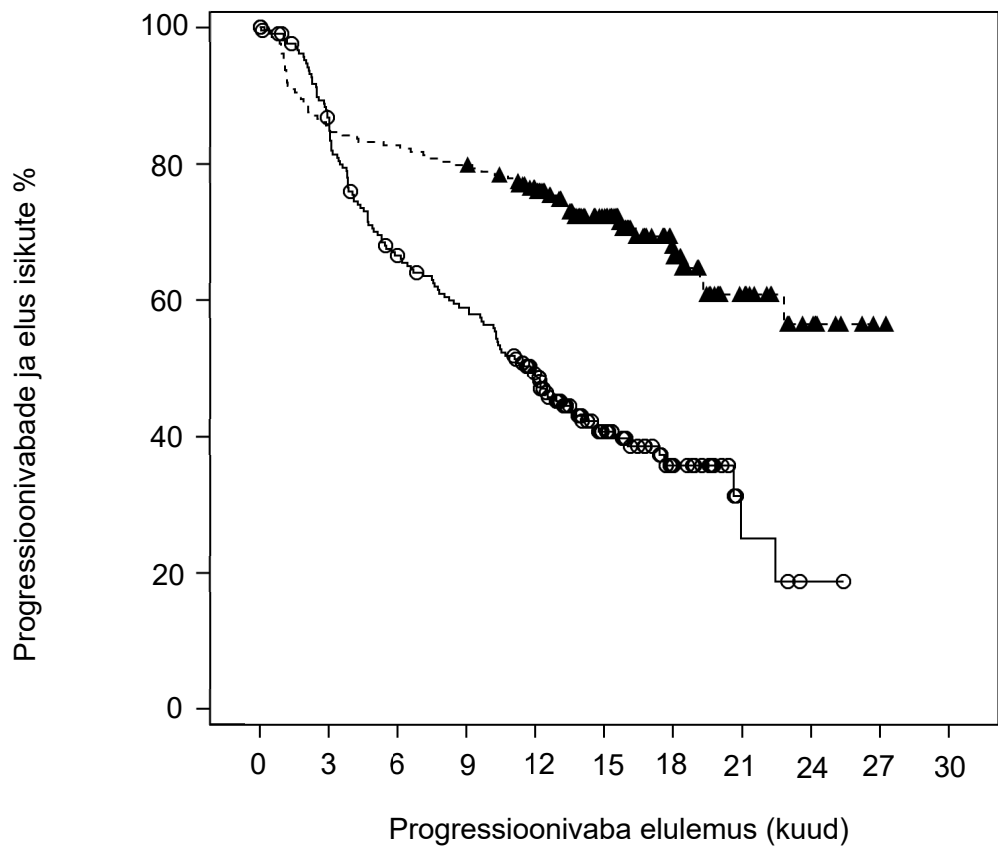
^d Stratifitseeritud kaalutud logaritmiline astaktest (kaaluga „0“ *log-rank*-statistikas esimesel 8 randomiseerimisele järgnenud nädalal ja edaspidi kaaluga „1“)

^e Stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli hii-ruut test

^f Fisheri täpne test

^g Põhineb stratifitseeritud Coxi proportsionaalsel riskide mudelil. Riskitiheduste suhe < 1 näitab CARVYKTI haru eelist.

Joonis 1. PFSi Kaplani-Meieri kõver uuringus MMY3002 (ravikavatsuslik analüüsivalim)



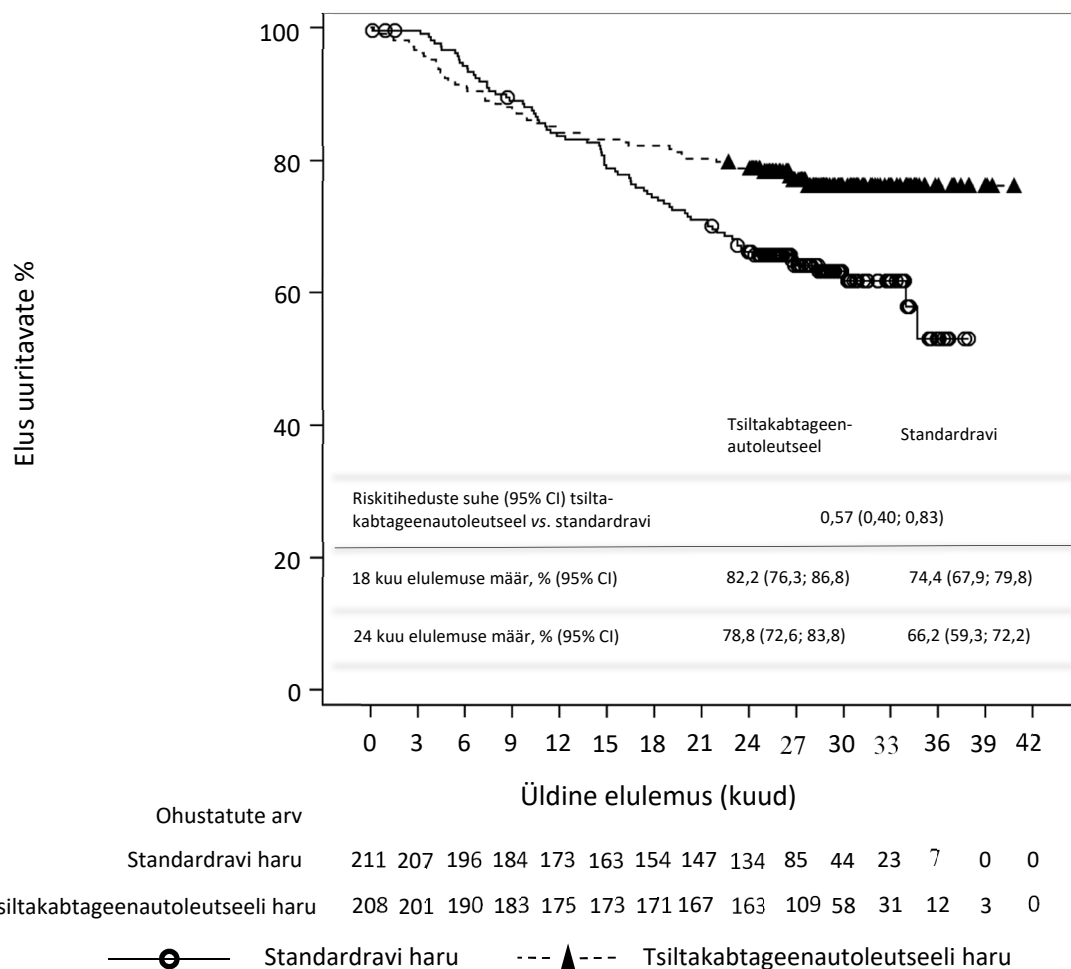
Ohustatute arv	Progressioonivaba elulemus (kuud)										
Standardravi haru	211	176	133	116	88	46	20	4	1	0	0
Tsiltakabtageenautoleutseeli haru	208	177	172	166	146	94	45	22	9	1	0

—○— Standardravi haru - - - - ▲ - - - - Tsiltakabtageenautoleutseeli haru

Märkus. Ravikavatsusliku analüüsivalimi moodustavad uuringus randomiseeritud isikud.

176 patsiendil, kes said CARVYKTit uuringuravina, oli progressioonivaba elulemuse (PFS) mediaan mittehinnatav (95% CI: mittehinnatav; mittehinnatav), kusjuures 12 kuu PFSi määr oli 89,7%. Üldine ravivastuse määr (ORR) oli neil patsientidel 99,4% (95% CI: 96,9%; 100,0%). CR/sCR määr oli 86,4% (95% CI: 80,4%; 91,1%).

Joonis 2. OSi Kaplani-Meieri kõver uuringus MMY3002 (ravikavatsuslik analüüsivalim)



Märkus. Ravikavatsuslik analüüsivalim koosneb uuringusse randomiseeritud isikutest. Üldine elulemus põhineb järeljälgimise kestusel mediaaniga 28,7 kuud.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama CARVYKTIga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hulgimüeloomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

CARVYKTI farmakokineetikat (FK) hinnati 97 retsidiveerunud või refraktaarse hulgimüeloomiga täiskasvanud patsiendil uuringus MMY2001, kes said ühekordse CARVYKTI infusiooni, mille annuse mediaan oli $0,71 \times 10^6$ CAR-positiivset elusat T-rakku/kg (vahemik: $0,51 \times 10^6$ kuni $0,95 \times 10^6$ rakku/kg).

Pärast ühekordset infusiooni esines CARVYKTI algne ekspansioonifaas, millele järgnes kiire langus ja seejärel aeglasem langus, samas täheldati suuri isikutevahelisi erinevusi.

Tabel 9. CARVYKTI farmakokineetilised parameetrid hulgimüeloomiga patsientidel

Parameeter	Statistiline kokkuvõte	N = 97
C_{max} (koopiat/ μ g genoomi DNA)	Keskmine (SD); n	48 692 (27 174); 97
t_{max} (ööpäevas)	Mediaan (vahemik); n	12,71 (8,73...329,77); 97
$AUC_{0-28päeva}$ (koopiat*ööpäevas/ μ g genoomi DNA)	Keskmine (SD); n	504 496 (385 380); 97
$AUC_{0-viimane}$ (koopiat*ööpäevas/ μ g genoomi DNA)	Keskmine (SD); n	1 098 030 (1 387 010); 97

AUC _{0-6kuud} (koopiat*ööpäevas/ μ g genoomi DNA)	Keskmine (SD); n	1 033 373 (1 355 394); 96
t _{1/2} (ööpäevas)	Keskmine (SD); n	23,5 (24,2); 42
t _{viimane} (ööpäevas)	Mediaan (vahemik); n	125,90 (20,04...702,12); 97

Pärast rakuekspansiooni täheldati kõigil patsientidel CARVYKTI püsivuse faasi. Analüüsi tegemise ajal (n = 65), oli aja mediaan perifeerse vere CAR transgeeni kontsentratsioonide normaliseerumiseni annustamiseelsele algtasemele ligikaudu 100 päeva (vahemik: 28...365 päeva) pärast infusiooni. Uuringus MMY3002 hinnati CARVYKTI farmakokineetikat 176 täiskasvanud patsiendil, kellel oli lenalidomiidi suhtes refraktaarne hulgemüeloom, ning tulemused olid üldiselt kooskõlas uuringus MMY2001 täheldatuga.

CARVYKTI määratavad kontsentratsioonid luuüdis viitavad sellele, et CARVYKTI jaotub süsteemsest vereringest ümber luuüdisse. Sarnaselt vere transgeensetele kontsentratsioonidele vähenesid ka luuüdi transgeensed kontsentratsioonid aja jooksul ning isikutevahelised erinevused olid suured.

Patsientide erirühmad

Vanus ei mõjutanud CARVYKTI farmakokineetikat (C_{max} ja AUC_{0-28päeva}) (vanusevahemik: 27...78 aastat, sh < 65-aastased (n = 215; 64,8%), 65...75-aastased (n = 105; 31,6%) ja > 75-aastased (n = 12; 3,6%) patsiendid.

Sarnaselt ei mõjutanud CARVYKTI farmakokineetikat (C_{max} ja AUC_{0-28päeva}) ka sugu, kehakaal ja rass.

Neerukahjustus

CARVYKTIga ei viidud läbi neerukahjustuse uuringuid. CARVYKTI C_{max} ja AUC_{0-28päeva} kerge neerufunktsiooni häirega patsientidel (60 ml/min \leq kreatiini kliirens [CRCL] < 90 ml/min) või mõõduka neerufunktsiooni häirega patsientidel (30 ml/min \leq kreatiini kliirens < 60 ml/min) olid sarnased normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (CRCL \geq 90 ml/min).

Maksakahjustus

CARVYKTIga ei viidud läbi maksakahjustuse uuringuid. CARVYKTI C_{max} ja AUC_{0-28päeva} olid sarnased kerge maksafunktsiooni häirega [(üldbilirubiin \leq normi ülempiir (*upper limit of normal*, ULN) ja aspartaadi aminotransferaas > ULN) või (ULN < üldbilirubiin \leq 1,5-kordne ULN)] ja normaalse maksafunktsiooniga patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

CARVYKTI sisaldab koetehnoloogiliselt töödeldud inimese T-rakke, seetõttu puuduvad *in vitro* uuringud, *ex vivo* mudelid ja *in vivo* mudelid, mis suudaksid täpselt käsitleda humaanse preparaadi toksikoloogilisi omadusi. Seetõttu ei teostatud ravimpreparaatide väljatöötamises kasutatavaid traditsioonilisi toksikoloogilisi uuringuid.

Kartsinogeensus ja mutageensus

Genotoksilisuse ja kartsinogeensusu uuringuid ei ole läbi viidud.

Insertsioonmutageneesi tekkeriski CARVYKTI valmistamise ajal pärast autoloogsete inimese T-rakkude transdutseerimist integreeritud lentiviirusvektoriga (*lentiviral vector*, LV) hinnati uurides vektori integratsioonimustrit infusioonieelses CARVYKTI. See genoomse sisestuskoha analüüs viidi läbi CARVYKTI preparaatidega, mis olid saadud 6 hulgemüeloomiga patsiendilt võetud 7 proovimaterjalist ja 3 tervelt doonorilt võetud 3 proovimaterjalist. Puudusid tõendid eelistatud integratsiooni kohta huvialuste geenide läheduses.

Reproduktsioonitoksilisus

CARVYKTIga ei ole läbi viidud reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse loomkatseid. CARVYKTI mõju hindamiseks fertiilsusele ei ole uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Cryostor CS5 (sisaldab dimetüülsulfoksiidi)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

9 kuud.

Pärast sulamist: maksimaalselt 2,5 tundi toatemperatuuril (20 °C...25 °C). CARVYKTI infusiooni peab manustama kohe pärast sulamist ja see peab olema lõpetatud 2,5 tunni jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

CARVYKTI peab säilitama ja transportima vedela lämmastiku aurufaasis (≤ -120 °C) ja preparaat peab jääma külmutatuks, kuni patsient on raviks valmis, et tagada elusate rakkude ülekannet patsiendile.

Sulanud ravimpreparaati ei tohi loksutada, uuesti külmutada ega panna külmkappi.

Hoida infusioonikott alumiiniumist külmkassetis.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi sulatamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise erivahendid

Etüleenvinüülatsetaadist (EVA) infusioonikott hermeetiliselt suletud lisavoolikuga ja kahe saadaval piigipordiga, mis sisaldab kas 30 ml (50 ml kott) või 70 ml (250 ml kott) rakkude dispersiooni. Iga infusioonikott on pakitud alumiiniumist külmkasseti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

CARVYKTI ei tohi kiiritada, sest kiiritus võib ravimpreparaadi inaktiveerida.

Ettevaatusabinõud, mida tuleb rakendada enne ravimpreparaadi käsitlemist või manustamist
CARVYKTI tuleb asutusesiselt transportida suletud, purunemis- ja lekkekindlates mahutites.

See ravimpreparaat sisaldab inimese vererakke. CARVYKTI käsitsevad tervishoiutöötajad peavad kasutama ravimi käsitlemisel sobivaid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid, kaitseriietust ja kaitseprille), et vältida infektsioosete haiguste võimalikku ülekannet.

CARVYKTI peab pidevalt säilitama temperatuuril ≤ -120 °C, kuni koti sisu sulatatakse infusiooniks.

Ettevalmistamine manustamiseks

CARVYKTI sulatamise ja infusiooni ajastus peavad olema koordineeritud; eelnevalt tuleb kinnitada infusiooniaeg ning sulatamise algusaeg tuleb kohandada selle järgi, nii et CARVYKTI on infusiooniks valmis kohe, kui patsient on valmis. Ravimpreparaati peab manustama kohe pärast sulamist ja infusioon peab olema lõpetatud 2,5 tunni jooksul.

- Enne CARVYKTI ettevalmistamist tuleb kontrollida patsiendi andmeid, võrreldes neid CARVYKTI külmkassetil ja partii teabelehel olevate unikaalsete patsiendi andmetega. CARVYKTI infusioonikotti ei tohi külmkassetist välja võtta, kui patsiendispetsiifilisel märgistusel olev info ei vasta ettenähtud patsiendi andmetele.

- Niipea kui patsiendi andmed on kinnitatud, tuleb CARVYKTI infusioonikott külmkassetist välja võtta.
- Enne ja pärast sulatamist tuleb kontrollida, et infusioonikoti terviklikkus ei oleks rikutud, et sellel ei oleks näiteks kahjustusi ega pragusid. Rikutud kotti ei tohi manustamiseks kasutada ja tuleb pöörduda **Janssen-Cilag International NV** poole.

Sulatamine

- Infusioonikott tuleb enne sulatamist paigutada suletavasse plastkotti.
- CARVYKTI peab sulatama temperatuuril $37\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ kas vesivannil või kuivsulatusseadmes, kuni infusioonikotis ei ole enam nähtavat jääd. Summaarne aeg alates sulatamise algusest kuni sulamise lõpuni ei tohi ületada 15 minutit.
- Infusioonikott tuleb suletavast plastkotist välja võtta ja kuivaks pühkida. Infusioonikoti sisu tuleb ettevaatlikult segada, et hajutada rakumaterjali kogumikke. Koti ettevaatlikku segamist tuleb jätkata seni, kuni on näha rakukogumeid. Väikesed rakumaterjali kogumid peaksid hajuma ettevaatlikul käsitsi segamisel. CARVYKTI ei tohi enne infusiooni filtreerida teise mahutisse, pesta, tseentrifuugida ja/või resuspendeerida uue kandjalahusega.
- Pärast sulamist ei tohi ravimpreparaati uuesti külmutada ega panna külmkappi.

Manustamine

- CARVYKTI on ette nähtud ainult ühekordseks autoloogseks manustamiseks.
- Enne infusiooni ja taastumisperioodi jooksul peab olema tagatud otsilizumabi ja erakorralise meditsiinilise abi kättesaadavus.
- Kontrollige patsiendi andmeid, võrreldes neid CARVYKTI infusioonikotil ja partii teabelehel olevate patsiendi unikaalsete andmetega. Ärge infundeerige CARVYKTI, kui patsiendispetsiifilisel märgistusel olev teave ei vasta ettenähtud patsiendi andmetele.
- Pärast sulamist tuleb kogu CARVYKTI koti sisu manustada intravenoosse infusioonina 2,5 tunni jooksul toatemperatuuril ($20\text{ °C} \dots 25\text{ °C}$), kasutades sisseehitatud filtriga infusioonisüsteemi. Infusioon kestab tavaliselt vähem kui 60 minutit.
- ÄRGE kasutage leukotsüüte vähendavat filtrit.
- CARVYKTI infusiooni jooksul segage koti sisu ettevaatlikult rakukogumike hajutamiseks.
- Kui kogu ravimikoti sisu on infundeeritud, loputage manustamissüsteemi, kaasa arvatud sisseehitatud filtrit, naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada kogu ravimpreparaadi manustamine.

Ettevaatusabinõud, mida tuleb rakendada ravimpreparaadi hävitamisel

Kasutamata ravimpreparaati ja kõiki CARVYKTIga kokku puutunud materjale (tahked ja vedelad jäätmel) tuleb käsitseda ja hävitada kui potentsiaalselt nakkusohtlikke jäätmel vastavalt inimpäritolu materjalide käitlemise kohalikele nõuetele.

Meetmed, mida rakendada juhusliku kokkupuute korral

Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida inimpäritolu materjalide käitlemise kohalike nõudeid. CARVYKTIga potentsiaalselt kokku puutunud tööpinnad ja materjalid tuleb desinfitseerida sobiva desinfektandiga.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1648/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. mai 2022

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11. märts 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

KK AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

● **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

● **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Kontrollitud jaotusprogramm ja totalsilizumabi kättesaadavus

Et minimeerida riski CRSi (sh HLH) ja neurotoksilisuse (sh ICANS ja muu neurotoksilisus) tekkeks seoses CARVYKTI kasutamisega, tagab müügiloa hoidja, et keskused, kus CARVYKTIit väljastatakse, on kvalifitseeritud vastavalt kokkulepitud kontrollitud jaotusprogrammidele. Selleks:

- tagab müügiloa hoidja, et enne CARVYKTI infusiooni on kohapeal kättesaadav üks totalsilizumabi annus patsiendi kohta. Ravikeskusele peab olema kättesaadav täiendav totalsilizumabi annus 8 tunni jooksul iga eelneva annuse järel. Erandjuhtudel, kui totalsilizumab ei ole kättesaadav tarneraskuse tõttu, mis on loetletud Euroopa Ravimiameti tarneraskuste registris, peab müügiloa hoidja tagama, et kohapeal on totalsilizumabi asemel kättesaadavad sobivad alternatiivsed meetmed CRSi raviks.

CARVYKTIit tarnitakse üksnes kvalifitseeritud keskustesse ja üksnes neile tervishoiutöötajatele, kes osalevad patsiendi ravis ja on läbinud tervishoiutöötaja teavitusprogrammi.

Teavitusprogramm: enne CARVYKTI turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima teavitusmaterjalide sisus ja vormis.

Tervishoiutöötajate teavitusprogramm

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus CARVYKTIit turustatakse, on kõigile tervishoiutöötajatele, kes eeldatavasti CARVYKTIit välja kirjutavad, väljastavad või manustavad, antud juhised:

- et suurendada teadlikkust CRSist (sh HLH) ja neurotoksilisusest (sh ICANS ja teised neurotoksilisused) ning nende suhtes jälgimisest, ennetamisest ja ravist, kaasa arvatud selle tähtsus, et enne patsiendi ravimist peab totalsilizumab olema kohapeal kättesaadav;
- et hõlbustada patsiendi nõustamist asjakohase teabega;
- nendest CARVYKTIiga seotud tõsistest kõrvaltoimetest teatamise kohta;
- enne patsiendi ravi alustamist tagada, et totalsilizumab on iga patsiendi jaoks kohapeal kättesaadav; erandjuhtudel, kui totalsilizumab ei ole kättesaadav tarneraskuse tõttu, mis on loetletud Euroopa Ravimiameti tarneraskuste registris, tuleb tagada, et kohapeal on kättesaadavad sobivad alternatiivsed meetmed CRSi raviks.

Ravimpreparaadi käsitlemise koolitus

Müügiloa hoidja peab tagama, et kõik tervishoiutöötajad ja muu personal, kes osaleb CARVYKTI transpordil, säilitamisel, sulatamisel, ettevalmistamisel või käsitlemisel, on läbinud koolituse:

- et suurendada teadlikkust olulistest võimalikest riskidest rakkude elujõulisuse vähenemiseks ravimpreparaadi sobimatu käsitlemise või ettevalmistamise tõttu;
- et anda juhised ettevaatusabinõude kohta, mida tuleb rakendada enne CARVYKTI käsitlemist või manustamist (st kuidas kontrollida ravimpreparaati enne manustamist, kuidas sulatada ja kuidas manustada).

Patsiendi teavitusprogramm

Patsientide informeerimiseks ja teavitamiseks:

- CRSi (sh HLH) ja neurotoksilisuse (sh ICANS ja teised neurotoksilisused) riskidest seoses CARVYKTI kasutamisega ja suurendada teadlikkust sümptomitest, mille puhul on vajalik kiire arstiabi;
- vajadusest kanda Patsiendi hoiatuskaarti endaga alati kaasas ja näidata seda igale tervishoiutöötajale, kes teda ravivad (kaasa arvatud erakorraline ravi), et tervishoiutöötajal oleks võimalik võtta ühendust CAR-T ravi juhtiva arstiga.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
CARVYKTI pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse täiendavaks kirjeldamiseks retsidadeerunud või refraktaarse hulgemüeloomi näidustusega populatsioonis peab müügiloa hoidja esitama tulemused pikaajalisest jälgimisuuringust varem tsiltakabtagenauteleutseeliga ravitud uuritavatel.	Juuni 2043
CARVYKTI pikaajalise ohutuse täiendavaks kirjeldamiseks retsidadeerunud või refraktaarse hulgemüeloomi näidustusega populatsioonis peab müügiloa hoidja läbi viima ja esitama tulemused müügiloa saamise järgsest jälgivast registripõhisest ohutusuuringust.	Detsember 2042
CARVYKTI pikaajalise ohutuse täiendavaks kirjeldamiseks retsidadeerunud või refraktaarse hulgemüeloomi näidustusega populatsioonis peab müügiloa hoidja läbi viima ja esitama tulemused müügiloa saamise järgsest mittesekkuvast ohutusuuringust, mis põhinevad peamiselt Euroopa Liidu piirkonnast saadud patsientide andmetel.	Detsember 2042

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISMAHUTI (KÜLMKASSETT)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 \dots 1 \times 10^8$ rakku infusioonidispersioon
tsiltakabtageenautoleutseel (CAR+ elusad T-rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Ravim sisaldab inimpäritoluga rakke.

Autoloogsed inimese T-rakud, mis on *ex vivo* geneetiliselt muundatud, kasutades lentiviirusvektorit, mis kodeerib BCMA-vastast kimäärse antigeeni retseptorit (CAR).

3. ABIAINED

Cryostor CS5 (sisaldab dimetüülsulfoksiidi).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon

30 ml või 70 ml rakkude dispersiooni ühes kotis.

Vt partii teabelehte.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte kiiritada.

ÄRGE kasutage leukotsüüte vähendavat filtrit.

Ärge loksutage.

Ärge pange külmkappi.

Kontrollige korralikult ravimpreparaadi vastavust ettenähtud patsiendile.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmutatult ($\leq -120\text{ °C}$) vedela lämmastiku aurufaasis.
Mitte sulatada ravimpreparaati enne, kui hakatakse kasutama.
Ei tohi korduvalt külmutada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

See ravimpreparaat sisaldab inimese vererakke. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt inimpäritolu materjalide jäätmete käitlemise kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1648/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOODID JA TOOTEKOODID

Lot
Patsiendi nimi:
Patsiendi sünnikuupäev:
SEC:
Koti ID:
Tellimuse ID:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

INFUSIOONIKOTT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 \dots 1 \times 10^8$ rakku infusioonidispersioon
tsiltakabtagenauteleutseel (CAR+ elusad T-rakud)
Ainult intravenoosne.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Lot
Patsiendi nimi:
Patsiendi sünnikuupäev:
SEC:
Koti ID:
Tellimuse ID:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 ml või 70 ml rakkude dispersiooni ühes kotis
Vt partii teabelehte.

6. MUU

Ainult autoloogseks kasutamiseks.
Tõestada patsiendi isikusamasus.

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA PATSIENDI IGA SAADETISEGA KAASAS OLEVAL PARTII INFOLEHEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 \dots 1 \times 10^8$ rakku infusioonidispersioon
tsiltakabtageenautoleutseel (CAR+ elusad T-rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Autoloogsed inimese T-rakud, mis on *ex vivo* geneetiliselt muundatud, kasutades lentiviirusvektorit, mis kodeerib BCMA-vastast kimäärse antigeeni retseptorit (CAR).
See ravimpreparaat sisaldab inimpäritoluga rakke.

3. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI NING RAVIMI ANNUS

	Koti ID	Patsiendi kehakaal (kg)	Kogumaht (ml)	Ravimi annus ühes kotis

Ühes alumiiniumist külmkassetis on üks eraldi pakitud steriilne infusioonikott.

Sihtannus on $0,75 \times 10^6$ CAR-positiivset elusat T-rakku ühe kg kehakaalu kohta (mitte rohkem kui 1×10^8 CAR-positiivset elusat T-rakku).

Patsiendid kehakaaluga 100 kg või vähem: $0,5 \dots 1 \times 10^6$ CAR-positiivset elusat T-rakku ühe kg kehakaalu kohta.

Patsiendid kehakaaluga üle 100 kg: $0,5 \dots 1 \times 10^8$ CAR-positiivset elusat T-rakku (mitte kehakaalu alusel).

4. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.

5. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

HOIDKE SEE DOKUMENT ALLES JA KÄEPÄRAST, KUI HAKKATE CARVYKTIT
MANUSTAMISEKS ETTE VALMISTAMA

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

Mitte kiiritada.

ÄRGE kasutage leukotsüüte vähendavat filtrit.

Ärge loksutage.

Ärge pange külmkappi.

Kontrollige korralikult ravimpreparaadi vastavust ettenähtud patsiendile.

6. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmutatult ($\leq -120\text{ }^{\circ}\text{C}$). Hoida infusioonikott alumiiniumist külmkassetis, kuni olete valmis ravimit sulatama ja manustama. Infusioonikott tuleb enne sulatamist paigutada suletavasse plastkotti. Ärge avage kotti enne, kui ravim on sulanud. Sulanud ravimit ei tohi uuesti külmutada.

7. KÕLBLIKKUSAEG JA MUU PARTIISPETSIIFILINE TEAVE

Tootja:	
Tootmiskuupäev:	
Kõlblikkusaeg:	PP/KKK/AAAA

8. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravim sisaldab inimvererakke. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt inimpäritolu jäätmete käitlemise kohalikele nõuetele.

9. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOODID JA TOOTEKOODID

PATSIENDI ANDMED

Lot:

Patsiendi nimi:

Patsiendi sünnikuupäev:

SEC:

Tellimuse ID:

10. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

11. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1648/001

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 \dots 1 \times 10^8$ rakku infusioonidispersioon tsiltakabtagenauteleutseel (CAR+ elusad T-rakud)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Arst või meditsiiniõde annab teile Patsiendi hoiatuskaardi, mis sisaldab olulist ohutusala teavet CARVYKTIga ravi kohta. Lugege seda hoolikalt ja järgige selles antud juhiseid.
- Kandke Patsiendi hoiatuskaarti alati endaga kaasas ja näidake seda alati igale arstile või meditsiiniõele, kellega te kohtute, või kui lähete haiglasse.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CARVYKTI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teile manustatakse CARVYKTI
3. Kuidas CARVYKTI manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CARVYKTI säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on CARVYKTI ja milleks seda kasutatakse

- CARVYKTI on teatud tüüpi ravim, mida nimetatakse „geneetiliselt muundatud rakuteraapiaks“. See on valmistatud spetsiaalselt teile teie enda verest võetud valgelibledest, mida nimetatakse T-rakkudeks.
- CARVYKTI kasutatakse luuüdi pahaloomulise kasvaja ehk hulgemüeloomiga täiskasvanud patsientide raviks. Seda manustatakse juhul, kui vähemalt üks teistsugune ravi ei ole toimunud.

Kuidas CARVYKTI toimib

- Teie verest võetud valgeliblesid on laboris muundatud, lisades neisse geeni, mis võimaldab neil toota valku, mida nimetatakse kimäärseks antigeeni retseptoriks (CAR).
- CAR seondub müeloomiraku pinnal oleva spetsiifilise valguga, võimaldades teie vere valgeliblel müeloomirakke ära tunda ja neid rünnata.

2. Mida on vaja teada, enne kui teile manustatakse CARVYKTI

CARVYKTI ei tohi teile manustada

- kui olete selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete allergiline nende ravimite mis tahes koostisosade suhtes, mida teile manustatakse selleks, et vähendada teie vere valgeliblede arvu (lümfotsüüte vähendav ravi) enne ravi CARVYKTIga (vt ka lõik 3 „Kuidas CARVYKTI manustatakse“).

Kui te arvate, et teil võib olla allergia, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne CARVYKTI teile manustamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on praegu või on varem olnud närvisüsteemi häireid, nagu tõmbused, insult, uus või süvenev mälukaotus;
- kui teil on mis tahes kopsu- või südameprobleeme, kõrge või madal vererõhk;
- kui teil on probleeme maksa või neerudega;
- kui teil on siirik-peremehe-vastu haiguse nähud või sümptomid. See juhtub, kui siiratud rakud ründavad teie organismi, põhjustades sümptomeid, nagu lööve, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja verine väljaheide.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne CARVYKTI teile manustamist nõu oma arstiga.

Uuringud ja läbivaatused

Enne CARVYKTI teile manustamist teeb teie arst järgmist:

- kontrollib teie vererakkude arvusid;
- kontrollib teie kopsusid, südant ja vererõhku;
- otsib infektsiooninähtusid – infektsioon ravitakse välja enne CARVYKTI manustamist;
- kontrollib, kas teie vähk süveneb;
- kontrollib, ega teil ei ole B-hepatiiti, C-hepatiiti või HIV-infektsiooni;
- kontrollib, kas te olete viimase 6 nädala jooksul saanud vaktsiine või kas teil on vaktsineerimine plaanis mõne järgneva kuu jooksul.

Pärast ravi CARVYKTIga teeb teie arst järgmist:

- kontrollib regulaarselt teie verd, sest vererakkude ja teiste verekomponentide arv võib väheneda. Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib palavik, külmavärinad või mis tahes infektsioonisümptomid, tunnete väsimust või kui teil tekivad verevalumid või verejooks.

Olge valvel tõsiste kõrvaltoimete suhtes

Võimalikud on tõsised kõrvaltoimed, millest peate kohe rääkima oma arstile või meditsiiniõele ning mille korral võite vajada kiiret arstiabi. Vt lõik 4 „Tõsised kõrvaltoimed“.

Lapsed ja noorukid

CARVYKTI ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel, sest ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud ning ei ole teada, kas ravim on ohutu ja efektiivne.

Muud ravimid ja CARVYKTI

Enne kui teile manustatakse CARVYKTI, teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eeskätt rääkige oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate:

- ravimeid, mis nõrgestavad teie immuunsüsteemi, nagu kortikosteroidid.
- Need ravimid võivad takistada CARVYKTI toimet.

Vaktsiinid ja CARVYKTI

Teile ei tohi manustada teatud vaktsiine, mida nimetatakse elusvaktsiinideks:

- 6 nädala jooksul enne lühiajalist keemiaravi (nimetatakse lümfotsüüte vähendavaks keemiaraviks), mis valmistab teie organismi CARVYKTI rakkude jaoks ette;
- pärast CARVYKTI manustamist, kuni teie immuunsüsteem veel taastub.

Rääkige oma arstiga, kui teil on vaja saada mis tahes vaktsiini.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arstiga.

- See on vajalik, sest CARVYKTI toimed rasedatele või imetavatele naistele ei ole teada;
- CARVYKTI võib kahjustada teie sündimata last või rinnapiimaga toidetavat last.

Kui te olete rase või arvate, et võite olla rase pärast seda, kui saite ravi CARVYKTIga, rääkige sellest kohe oma arstile.

Enne ravi alustamist peate tegema rasedustesti. CARVYKTIit tohib manustada ainult siis, kui tulemus näitab, et te ei ole rase.

Kui olete saanud ravi CARVYKTIga, siis peate kõiki plaane, mis on seotud tulevaste rasedustega, arutama oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

CARVYKTI võib raskelt kahjustada teie autojuhtimise või masinate ja tööriistadega töötamise võimet, põhjustades kõrvaltoimeid, mis võivad teil tekitada:

- väsimustunnet;
- tasakaalu- ja koordineerimisprobleeme;
- segasuse- või nõrkusetunnet või pearinglust.

Ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid enne, kui CARVYKTI saamisest on möödunud vähemalt 8 nädalat, ega ka siis, kui need sümptomid korduvad.

CARVYKTI sisaldab dimetüülsulfoksiidi (DMSO) ja kanamütsiini

Ravim sisaldab DMSO (toimeaine, mida kasutatakse külmutatud rakkude säilitamiseks) ja võib sisaldada kanamütsiini (aminoglükosiidide rühma antibiootikum) jääke; mõlemad võivad mõnikord põhjustada allergilisi reaktsioone. Teie arst jälgib teid mis tahes võimalike allergiliste reaktsioonide nähtude suhtes.

3. Kuidas CARVYKTIit manustatakse

CARVYKTIit manustab teile alati tervishoiutöötaja vastava kvalifikatsiooniga ravikeskuses.

CARVYKTI valmistamine teilt võetud vererakkudest

CARVYKTI on valmistatud teilt endalt võetud vere valgelibledest. Vererakud võetakse teilt selleks, et valmistada teile ravim.

- Arst võtab teilt verd veeni paigaldatud kateetri (vooliku) kaudu.
- Teie verest eraldatakse osa teie vere valgeliblesid ning ülejäänud veri suunatakse tagasi teie veeni. Seda protseduuri nimetatakse leukafereesiks.
- See protseduur võib kesta 3...6 tundi ja võimalik, et seda on tarvis korrata.
- Teie vere valgelibled saadetakse tootmiskeskusesse, kus neid muundatakse ja valmistatakse CARVYKTI. Selleks protsessiks kulub ligikaudu 4 nädalat.
- Sel ajal kui CARVYKTIit valmistatakse, võite te saada teisi ravimeid hulgimüeloomi raviks, et teie haigus ei süveneks.

Ravimid, mida manustatakse enne ravi CARVYKTIga

Mõned päevad varem saate te ravi, mida nimetatakse lümfotsüüte vähendavaks raviks, et valmistada teie organism ette CARVYKTI saamiseks. Selle raviga vähendatakse teie veres valgeliblede arvu, nii et CARVYKTIis sisalduvad geneetiliselt muundatud vere valgelibled saavad teie organismi tagasi jõudes hakata paljunema.

30...60 minutit varem võidakse teile manustada teisi ravimeid. Siia võivad kuuluda:

- antihistamiinid, nagu difenhüdramiin, et vältida allergilist reaktsiooni;
- palavikualandajad, nagu paratsetamool.

Teie arst või meditsiiniõde kontrollib hoolikalt, et teile manustatav CARVYKTI ravimpreparaat on just see, mis on valmistatud teie enda vere valgelibledest.

Kuidas teile CARVYKTIit manustatakse

CARVYKTI on ühekordne ravi. Seda ei manustata teile korduvalt.

- Arst või meditsiiniõde manustab CARVYKTI teile tilgutiga veeni. Seda nimetatakse intravenoosseks infusiooniks ja see kestab tavaliselt vähem kui 60 minutit.

CARVYKTI on geneetiliselt muundatud versioon teie enda vere valgelibledest.

- CARVYKTI käsitsevad tervishoiutöötajad rakendavad sobivaid ettevaatusabinõusid, et vältida nakkushaiguste ülekandumise võimalust.
- Samuti järgivad nad kohalikke juhendeid kõigi CARVYKTIga kokku puutunud materjalide puhastamisel ja hävitamisel.

Pärast CARVYKTI teile manustamist

- Plaanige viibida sama haigla läheduses, kus teid raviti, vähemalt 4 nädalat pärast CARVYKTI teile manustamist.
 - Pärast CARVYKTI teile manustamist peate iga päev vähemalt 14 päeva jooksul minema haiglasse, et arst saaks kontrollida, kuidas teie ravi toimib, ning ravida teid, kui teil tekib mis tahes kõrvaltoimeid. Kui teil tekivad tõsised kõrvaltoimed, peate jääma haiglasse, kuni kõrvaltoimed on kontrolli all ja teil on ohutu haiglast lahkuda.
 - Kui teil jääb mõni visiit vahele, helistage oma arstile või kvalifitseeritud ravikeskusesse niipea kui võimalik, et leppida kokku uus visiit.
- Teil palutakse kanda enda andmed registrisse vähemalt 15 aastaks, et jälgida teie tervist ja paremini mõista CARVYKTI pikaajalisi toimeid.
- Kui CARVYKTI on teie veres, võib mõnede käsimüügis olevate HIV-testide tulemus anda valepositiivse vastuse, isegi kui te olete HIV-negatiivne.
- Pärast seda, kui teile on manustatud CARVYKTI ei tohi te enam olla vere, elundite, kudede ega keharakkude doonoriks.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. CARVYKTI võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis võivad olla tõsised või eluohtlikud.

Tõsised kõrvaltoimed

Otsige kohe arstiabi, kui teil tekib mõni järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest, mis võivad olla rasked ja võivad lõppeda surmaga.

- Tõsine immuunreaktsioon, mida nimetatakse tsütokiinide vabanemise sündroomiks (*cytokine release syndrome*, CRS); mõned nähud on näiteks:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- külmavärinad, palavik (38 °C või rohkem);
- kiire südame löögisagedus, hingamisraskus;
- madal vererõhk, mis võib põhjustada pearinglust või joobnud tunnet.

- Toimed närvisüsteemile, sümptomid, mis võivad tekkida päevi või nädalaid pärast infusiooni saamist ning võivad olla algselt tagasihoidlikud. Mõned neist sümptomitest võivad olla tõsise immuunreaktsiooni nähud, mida nimetatakse immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomiks (*immune effector cell associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), või võivad olla parkinsonismi nähud ja sümptomid:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- segasustunne;
- vähenenud teadvusetase, desorientatsioon, ärevus, mälukaotus;
- kõnetakistus või ebaselge kõne;
- aeglased liigutused, käekirja muutumine.

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- koordinatsiooni kadu, mis häirib liigutusi ja tasakaalu;

- raskused lugemisel, kirjutamisel ja sõnadest arusaamisel;
 - isiksuse muutused, mille hulka võivad kuuluda vähenenud jutukus, huvipuudus tegevuste vastu ning vähenenud näo ilmekus.
- CARVYKTI võib suurendada riski eluohtlike infektsioonide tekkeks, mis võivad põhjustada surma.

Kui te märkate mõnda ülal loetletud kõrvaltoimetest, otsige kohe arstiabi.

Teised kõrvaltoimed

Allpool on loetletud teised kõrvaltoimed. Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni neist kõrvaltoimetest.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- nina, põsekoobaste või kurgu infektsioon (külmetus)
- bakteriaalne infektsioon
- köha, hingeldus
- kopsupõletik (kopsuinfektsioon)
- viirusinfektsioon
- peavalu
- unehäired
- valu, sh lihaste ja liigeste valu
- tursed, mis tekivad vedeliku peetumisel organismis
- suur väsimustunne
- iiveldus, vähenenud söögiisu, kõhukinnisus, oksendamine, kõhulahtisus
- raskused liigutuste sooritamisel, kaasa arvatud lihasspasmid, lihasjäikus
- närvikahjustus, mis võib põhjustada surinat, tuimust, valu või valutundlikkuse kaotust
- antikehade, mida nimetatakse immunoglobuliinideks, madal tase veres, mis võib viia infektsioonide tekkeni
- vere väike hapnikusisaldus, mis põhjustab hingeldust, köhimist, peavalu ja segasust
- vererõhu tõus
- veritsus, mis võib olla tugev, nimetatakse hemorraagiaks
- vereanalüüsides esinevad kõrvalekalded:
 - väike vere valgeliblede arv (sh neutrofiilid ja lümfotsüüdid)
 - väike vereliistakute (verehüübimises osalevate rakkude) ja vere punaliblede arv
 - vere väike kaltsiumi-, naatriumi-, kaaliumi-, magneesiumi-, fosfaadisisaldus
 - teatud tüüpi verevalgu – albumiini – väike sisaldus
 - vere hüübimishäired
 - verevalgu ferritiini suur sisaldus
 - ensüümide gammaglutamültransferaasi ja transaminaaside suurenenud aktiivsus veres.

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- vere valgeliblede (neutrofiilide) väike arv, millega võivad kaasneda infektsioon ja palavik
- gastroenteriit (mao ja peensoole põletik)
- kõhuvalu
- kuseteede infektsioon
- seeninfektsioon
- teatud tüüpi vere valgeliblede (lümfotsüütide) suurenenud arv
- raske kogu keha haarav infektsioon (sepsis)
- neerupuudulikkus
- südame rütmihäired
- tõsine immuunreaktsioon, mis haarab vererakkusid – võib viia maksa ja põrna suurenemiseni; seda nimetatakse hemofagotsütootiliseks lümfohistiotsütoosiks
- tõsine seisund, mille korral vedelik lekib veresoontest kehakudedesse, mida nimetatakse kapillaaride lekke sündroomiks

- ensüümi alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres
- lihasvärin
- kerge lihasnõrkus närvikahjustuse tagajärjel
- raske segasus
- näo tuimus, raskused näo- ja silmalihaste liigutamisel
- vere suur bilirubiinisisaldus
- verehüüve
- nahalööve
- vere suur C-reaktiivse valguga sisaldus, mis võib viidata infektsioonile või põletikule.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- surin, tuimus ja valu kätes ja jalgades, kõndimisraskused, jala ja/või käe nõrkus ning hingamisraskus.

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni eespool loetletud kõrvaltoimetest. Ärge proovige oma sümptomeid ise teiste ravimitega ravida.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas CARVYKTIit säilitada

Järgmine teave on ainult arstidele.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud mahuti etiketil ja infusioonikotil pärast „EXP“.

Hoida külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis ($\leq -120\text{ °C}$) kuni kasutamiseks ülessulutamiseni. Mitte lasta korduvalt külmuda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida CARVYKTI sisaldab

Toimeaine on tsiltakabtagenauteleutseel.

Üks CARVYKTI infusioonikott sisaldab tsiltakabtagenauteleutseeli rakudispersiooni, mis sisaldab külmsäilituslahuses suspendeeritud $3,2 \times 10^6$ kuni 1×10^8 CAR-positiivset elusat T-rakku.

Ühes infusioonikotis on 30 ml või 70 ml infusioonidispersiooni.

Teised koostisosad on külmutatud rakkude säilituslahus (Cryostor CS5) (vt lõik 2, „CARVYKTI sisaldab DMSO-d ja kanamütsiini).

Ravim sisaldab inimese geneetiliselt muundatud rakkusid.

Kuidas CARVYKTI välja näeb ja pakendi sisu

CARVYKTI on värvitu kuni valge, valkja, kollaka või roosaka varjundiga rakkude infusioonidispersioon mahuga 30 ml või 70 ml, mis tarnitakse vastavalt kas 50 ml või 250 ml infusioonikotis, ühekaupa alumiiniumist külmkasseti pakituna.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

CARVYKTI ei tohi kiiritada, sest kiiritus võib ravimpreparaadi inaktiveerida.

Ettevaatusabinõud, mida tuleb rakendada enne ravimpreparaadi käsitlemist või manustamist
CARVYKTI tuleb asutusesiseselt transportida suletud, purunemis- ja lekkekindlates mahutites.

See ravimpreparaat sisaldab inimese vererakke. CARVYKTI käsitsevad tervishoiutöötajad peavad kasutama ravimi käsitlemisel sobivaid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid, kaitseriietust ja kaitseprille), et vältida infektsioossete haiguste võimalikku ülekannet. CARVYKTI peab pidevalt säilitama temperatuuril $\leq -120\text{ }^{\circ}\text{C}$, kuni koti sisu sulatatakse infusiooniks.

Ettevalmistamine manustamiseks

CARVYKTI sulatamise ja infusiooni ajastus peavad olema koordineeritud; eelnevalt tuleb kinnitada infusiooniaeg ning sulatamise algusaeg tuleb kohandada selle järgi, nii et CARVYKTI on infusiooniks valmis kohe, kui patsient on valmis. Ravimpreparaadi peab manustama kohe pärast sulamist ja infusioon peab olema lõpetatud 2,5 tunni jooksul.

- Enne CARVYKTI ettevalmistamist tuleb kontrollida patsiendi andmeid, võrreldes neid CARVYKTI külmkassetil ja partii teabelehel olevate unikaalsete patsiendi andmetega. CARVYKTI infusioonikotti ei tohi külmkassetist välja võtta, kui patsiendispetsiifilisel märgistusel olev info ei vasta ettenähtud patsiendi andmetele.
- Niipea kui patsiendi andmed on kinnitatud, tuleb CARVYKTI infusioonikott külmkassetist välja võtta.
- Enne ja pärast sulatamist tuleb kontrollida, et infusioonikoti terviklikkus ei oleks rikutud, et sellel ei oleks näiteks kahjustusi ega pragusid. Rikutud kotti ei tohi manustamiseks kasutada ja tuleb pöörduda **Janssen-Cilag International NV** poole.

Sulatamine

- Infusioonikott tuleb enne sulatamist paigutada suletavasse plastkotti.
- CARVYKTI peab sulatama temperatuuril $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ kas vesivannil või kuivsulatusseadmes, kuni infusioonikotis ei ole enam nähtavat jääd. Summaarne aeg alates sulatamise algusest kuni sulamise lõpuni ei tohi ületada 15 minutit.
- Infusioonikott tuleb suletavast plastkotist välja võtta ja kuivaks pühkida. Infusioonikoti sisu tuleb ettevaatlikult segada, et hajutada rakumaterjali kogumikke. Koti ettevaatlikku segamist tuleb jätkata seni, kuni on näha rakukogumeid. Väikesed rakumaterjali kogumid peaksid hajuma ettevaatlikul käsitsi segamisel. CARVYKTI ei tohi enne infusiooni filtreerida teise mahutisse, pesta, tsentrifuugida ja/või resuspendeerida uue kandjalahusega.
- Pärast sulamist ei tohi ravimpreparaati uuesti külmutada ega panna külmkappi.

Manustamine

- CARVYKTI on ette nähtud ainult ühekordseks autoloogseks manustamiseks.
- Enne infusiooni ja taastumisperioodi jooksul peab olema tagatud totalsilizumabi ja erakorralise meditsiinilise abi kättesaadavus. Erandjuhtudel, kui totalsilizumab ei ole kättesaadav tarneraskuse tõttu, mis on loetletud Euroopa Ravimiameti tarneraskuste registris, peab olema tagatud, et enne infusiooni on kättesaadavad alternatiivsed sobivad meetmed CRSi raviks totalsilizumabi asemel.
- Kontrollige patsiendi andmeid, võrreldes neid CARVYKTI infusioonikotil ja partii teabelehel olevate patsiendi unikaalsete andmetega. Ärge infundeerige CARVYKTI, kui patsiendispetsiifilisel märgistusel olev teave ei vasta ettenähtud patsiendi andmetele.
- Pärast sulamist tuleb kogu CARVYKTI koti sisu manustada intravenoosse infusioonina 2,5 tunni jooksul toatemperatuuril ($20\text{ }^{\circ}\text{C} \dots 25\text{ }^{\circ}\text{C}$), kasutades sisseehitatud filtriga infusioonisüsteemi. Infusioon kestab tavaliselt vähem kui 60 minutit.
- ÄRGE kasutage leukotsüüte vähendavat filtrit.
- CARVYKTI infusiooni jooksul segage koti sisu ettevaatlikult rakukogumike hajutamiseks.
- Kui kogu ravimikoti sisu on infundeeritud, loputage manustamissüsteemi, kaasa arvatud sisseehitatud filtrit, naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada kogu ravimpreparaadi manustamine.

Ettevaatusabinõud, mida tuleb rakendada ravimpreparaadi hävitamisel

Kasutamata ravimpreparaati ja kõiki CARVYKTIga kokku puutunud materjale (tahked ja vedelad jäätmel) tuleb käsitseda ja hävitada kui potentsiaalselt nakkusohtlikke jäätmel vastavalt inimpäritolu materjalide käitlemise kohalikele nõuetele.

Meetmed, mida rakendada juhusliku kokkupuute korral

Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida inimpäritolu materjalide käitlemise kohalikke nõudeid. CARVYKTiga potentsiaalselt kokku puutunud tööpinnad ja materjalid tuleb desinfitseerida sobiva desinfektandiga.

IV LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED ÜHE AASTA PIKKUSE MÜÜGIKAITSE TAOTLUSE KOHTA

Euroopa Raviameti järeldused:

- **Ühe aasta pikkune müügikaitse periood**

Inimravimite komitee vaatas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 14 lõike 11 sätteid arvesse võttes läbi müügiloa hoidja esitatud andmed ning leiab, et uus näidustus lisab olulist kliinilist kasulikkust võrreldes olemasoleva raviga, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.