

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ sejt diszperziós infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

A CARVYKTI (ciltakabtagen autoleucel) egy genetikailag módosított, autológ sejtalapú készítmény, ami egy 4-1BB kostimulátor, valamint egy CD3-zéta szignalizációs doménhez kötött, két egyszemű antitestből álló, B-sejt-érési antigén elleni (*anti-B cell maturation antigen, anti-BCMA*) kiméra antigénreceptort (*chimeric antigen receptor, CAR*) kódoló, replikáció-inkompetens lentivirális vektor felhasználásával *ex vivo* transzdukált T-sejteket tartalmaz.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

Minden egyes, CARVYKTI-t tartalmazó, betegspecifikus infúziós zsák ciltakabtagen autoleucelt tartalmaz, amelyben az anti-BCMA kiméra antigénreceptor expresszállása céljából genetikailag módosított autológ T-sejtek vannak (CAR-pozitív, életképes T-sejtek), a gyártási tételtől függő koncentrációban (lásd 4.2 pont). A gyógyszerkészítmény egy infúziós zsákba van csomagolva, ami $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ krioprezervatív oldatban szuszpendált CAR-pozitív, életképes T-sejt sejt-diszperziós infúzióját tartalmazza.

Egy infúziós zsák 30 ml vagy 70 ml diszperziós infúziót tartalmaz.

A sejtes összetétel és a végső sejtszám a beteg testtömegétől függ, és az adott beteghez tartozó gyártási tételek között is változó. A T-sejtek mellett természetes ölüsejtek (*natural killer* [NK]-sejtek) is jelen lehetnek.

A gyógyszerre vonatkozó kvantitatív információk – beleértve az életképes sejtek összkoncentrációját, a diszperzió térfogatát és a CAR+ sejtek teljes számát zsákonként, valamint a biztosított dózist – fel vannak tüntetve a gyártási tétel információs nyomtatványán (*Lot Information Sheet – LIS*), amit mellékelnek a CARVYKTI szállítására használt kriokazettához.

Ismert hatású segédanyag(ok)

A CARVYKTI minden dózisa 0,05 ml dimetil-szulfoxidot (DMSO) tartalmaz milliliterenként, valamint reziduális kanamicint (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszperziós infúzió

Színtelen vagy fehér színű – beleértve a fehér, sárga és rózsaszín árnyalatait – diszperzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A CARVYKTI relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő, olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akik előzőleg legalább egy terápiát kaptak – beleértve egy immunmodulátor szerrel és egy proteaszóma-gátlóval végzett kezelést –, a betegség progressziója igazolódott náluk az utolsó kezelés alatt, és refrakterek a lenalidomidra.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A CARVYKTI-t minősített kezelési centrumban kell beadni.

A kezelést a malignus hematológiai kórképek kezelésében jártas, a CARVYKTI beadására és az azzal kezelt betegekkel való foglalkozásra kiképzett egészségügyi szakember irányítása és felügyelete alatt kell elkezdni.

Az infúzió beadása előtt a minősített kezelési centrumban rendelkezésre kell állnia legalább egy dózis tocilizumabnak arra az esetre, ha citokinfelszabadulási szindróma (*cytokine release syndrome*, CRS) alakulna ki, és egy további dózist is rendelkezésre kell állnia, minden egyes előző dózistól számított 8 órán belül (lásd 4.4 pont). Kivételes esetben, amennyiben a tocilizumab nem érhető el az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-katalógusában feltüntetett termékhiány miatt, az infúzió beadása előtt megfelelő alternatív intézkedéseknek kell rendelkezésre állniuk a CRS kezelésére a tocilizumab helyett.

Az infúzió beadása előtt és a lábadozási időszak alatt a sürgősségi állapotok ellátására alkalmas felszerelésnek rendelkezésre kell állnia.

Adagolás

A CARVYKTI kizárólag autológ alkalmazásra szolgál (lásd 4.4 pont).

A kezelés egyszeri dózis infúzióból áll, ami CAR-pozitív, életképes T-sejtek diszperzióját tartalmazza, egy infúziós zsákban.

A céldózis $0,75 \times 10^6$ CAR-pozitív, életképes T-sejt testtömegkilogrammonként (ami nem haladhatja meg az 1×10^8 CAR-pozitív, életképes T-sejtet).

100 kg-os és kisebb testtömegű betegek: $0,5-1 \times 10^6$ CAR-pozitív, életképes T-sejt/testtömegkilogramm.

100 kg-nál nagyobb testtömegű betegek: $0,5-1 \times 10^8$ CAR-pozitív, életképes T-sejt (nem testtömeg alapján).

A dózissra vonatkozó további információkat lásd a gyártási tétel mellékelt információs nyomtatványán.

Áthidaló terápia

A CARVYKTI infúziós kezelés előtt a tumorterhelés csökkentése vagy a betegség stabilizálása érdekében a gyógyszert felíró orvos választása szerinti áthidaló terápia mérlegelendő (lásd 4.4 pont).

Előzetes kezelés (lymphodepléciós terápiás rend)

A lymphodepléciós kezelést el kell halasztani, ha a betegnek súlyos mellékhatásai voltak az előző áthidaló terápiáktól (beleértve a klinikailag jelentős aktív fertőzést, a cardiotoxicitást és a pulmonalis toxicitást is) (lásd 5.1 pont).

A lymphodepléciós terápiás rend elkezdése előtt meg kell bizonyosodni a CARVYKTI rendelkezésre állásáról.

A 300 mg/m^2 intravénás ciklofoszfamid és 30 mg/m^2 intravénás fludarabin lymphodepléciós terápiás rendet 3 napon keresztül, naponta kell adni. A CARVYKTI infúziót 5–7 nappal a lymphodepléciós terápiás rend elkezdése után kell adni. Ha a lymphodepléciós terápiás rend miatti toxicitás 1. vagy alacsonyabb fokozatúvá történő csökkenése több mint 14 napig tart, ami a CARVYKTI adagolás késleltetését okozza, akkor a lymphodepléciós terápiás rendet az első lymphodepléciós terápiás rend első dózisa után minimum 21 nappal ismételt alkalmazni kell.

A ciklofoszfamid és a fludarabin dózisának módosítását lásd a ciklofoszfamid és a fludarabin alkalmazási előírásaiban.

Premedikáció

Az alábbi gyógyszereket kell minden betegnél alkalmazni 30–60 perccel a CARVYKTI infúzió beadása előtt:

- Lázcsillapítók (650–1000 mg paracetamol *per os* vagy intravénásan).
- Antihisztamin (25–50 mg difenhidramin vagy azzal ekvivalens antihisztamin *per os* vagy intravénásan).

Kerülni kell a szisztémás kortikoszteroidok profilaktikus alkalmazását, mivel módosíthatják a CARVYKTI hatását.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A 65 éves vagy idősebb betegeknek nem szükséges a dózis módosítása.

A hepatitis B vírus (HBV), hepatitis C vírus (HCV) vagy humán immundeficiencia vírus (HIV) szeropozitív betegek

Jelenleg nincs tapasztalat a CARVYKTI előállításával a pozitív HIV-tesztel rendelkező betegeknek, illetve aktív HBV-ben vagy aktív HCV-ben szenvedő betegeknek. A sejtek gyártáshoz történő begyűjtése előtt a HBV-, HCV- és HIV-szűrést, valamint egyéb patogének szűrését el kell végezni.

Gyermekek és serdülők

A CARVYKTI biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A CARVYKTI csak intravénásan alkalmazható.

NE használjon leukodeplációs szűrőt.

A CARVYKTI infúzióhoz történő előkészítése

Biztosítani kell, hogy az infúzió beadása előtt és a lábadozási időszak alatt tocilizumab, vagy kivételes esetben, amennyiben a tocilizumab nem érhető el az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-katalógusában feltüntetett termékhiány miatt, megfelelő alternatív intézkedések, és a sürgősségi beavatkozáshoz szükséges eszközök rendelkezésre álljanak.

Az infúzió előtt meg kell bizonyosodni arról, hogy a beteg személyi adatai egyeznek a CARVYKTI kriokazettán, infúziós zsákon és a gyártási tétel információs nyomtatványán lévő, egyedi betegadatokkal (lásd 4.4 pont).

A gyógyszerkészítményt tilos felolvasztani, amíg az nincs kész a felhasználásra! A CARVYKTI felolvasztásának és az infúzió beadásának az időzítését össze kell hangolni. Az infúzió beadásának az időpontját előre meg kell erősíteni, és a felolvasztás elkezdésének az időpontját ehhez kell igazítani, így a CARVYKTI akkor áll rendelkezésre az infúzió beadásához, amikor a beteg is készen áll rá. A gyógyszerkészítményt a felolvasztás után azonnal be kell adni, és az infúzió beadását a felolvasztástól számított 2,5 órán belül be kell fejezni!

Az előkészítésre és a beadásra vonatkozó részletes utasításokat, a véletlen expozíció esetén szükséges intézkedéseket és a CARVYKTI megsemmisítésére vonatkozó információkat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A lymphodepléciós kemoterápia és a szupportív kezelés ellenjavallatait figyelembe kell venni.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A sejtalapú fejlett terápiás gyógyszerek nyomonkövethetőségére vonatkozó előírásokat alkalmazni kell. A nyomonkövethetőség biztosítása érdekében a gyógyszerkészítmény nevét, a gyártási tétel számát és a kezelt beteg nevét a gyógyszerkészítmény lejáratát követő 30 évig meg kell őrizni.

Általános információk

Autológ alkalmazás

A CARVYKTI kizárólag autológ felhasználásra szánt gyógyszer, és bármilyen körülmények között tilos más betegeknek beadni. A CARVYKTI-t tilos beadni, ha a címke és a gyártási tétel információs nyomtatványának adatai nem egyeznek meg a beteg azonosító adataival.

A CARVYKTI infúzió előtti klinikai kivizsgálás

A CARVYKTI infúziót el kell halasztani, ha egy betegnél az alábbi betegségek bármelyike fennáll:

- klinikailag jelentős, aktív fertőzés vagy gyulladásos megbetegedések,
- a ciklofoszamid és fludarabin lymphodepléciós terápiás rend okozta, ≥ 3 . fokozatú, nem hematológiai toxicitás, kivéve a 3. fokozatú hányingert, hányást, hasmenést vagy székrekedést. A CARVYKTI infúzió beadását mindaddig halasztani kell, amíg ezek az események ≤ 1 . fokozatúra enyhülnek,
- aktív *graft-versus-host* betegség.

Az aktív, jelentős központi idegrendszeri betegségben szenvedő betegek, vagy azok, akiknek az anamnézisében ilyen szerepel, illetve azok, akiknek a vese-, máj-, tüdő- vagy szívműködése nem megfelelő, valószínűleg érzékenyebbek az alábbiakban leírt mellékhatások következményeire, és fokozott figyelmet igényelnek. Nincs tapasztalat a CARVYKTI alkalmazásával központi idegrendszeri érintettségű myelomában szenvedő betegeknél vagy egyéb, már meglévő, klinikailag releváns központi idegrendszeri betegségben szenvedő betegeknél.

A CARVYKTI hatásossága és biztonságossága nem ismert olyan betegeknél, akik korábban egyéb anti-BCMA kezelést kaptak.

Az ismételt kezelt betegeknél korlátozott mennyiségű bizonyíték áll rendelkezésre a CARVYKTI hatásosságát és biztonságosságát illetően.

Gyorsan progrediáló betegség

Amennyiben egy beteg esetében felmerül a CARVYKTI-kezelés lehetősége, az orvosnak fel kell mérnie, hogy egy gyorsan progrediáló betegség miként befolyásolja a beteg CAR-T infúzió beadására való alkalmasságát. Előfordulhat, hogy egyes betegek számára nem előnyös a CARVYKTI-kezelés a korai halálozás potenciálisan megnövekedett kockázata miatt, ha a betegségük az áthidaló terápia során gyorsan progrediál.

Monitorozás az infúzió beadását követően

A betegeket a CARVYKTI infúzió beadása után 14 napig naponta monitorozni kell egy megfelelően felszerelt egészségügyi intézményben, majd ezt követően a betegeket további 2 hétig rendszeres időközönként monitorozni kell a citokinfelszabadulási szindrómára, a neurológiai eseményekre, és az egyéb toxicitásra utaló jelek és tünetek tekintetében (lásd 4.4 pont).

A betegeket arra kell utasítani, hogy az infúzió beadását követő legalább 4 héten keresztül maradjanak egy megfelelően felszerelt egészségügyi intézmény közelében.

Citokinfelszabadulási szindróma

A CARVYKTI infúzió beadása után előfordulhat citokinfelszabadulási szindróma, beleértve a halálos kimenetelű vagy életveszélyes reakciókat is.

Majdnem minden betegnél kialakult citokinfelszabadulási szindróma a CARVYKTI infúzió beadása után, ezeknek a többsége 1. fokozatú vagy 2. fokozatú volt (lásd 4.8 pont). A CARVYKTI infúzió beadásától (1. nap) a citokinfelszabadulási szindróma megjelenéséig eltelt medián időtartam 7 nap volt

(tartomány: 1–23 nap). A citokinfelszabadulási szindróma a betegek megközelítőleg 83%-ánál a CARVYKTI infúzió beadása utáni 3. napot követően alakult ki.

A citokinfelszabadulási szindróma időtartama majdnem az összes esetben 1–18 nap közé esett (medián időtartam 4 nap). A betegek 89%-ának volt ≤ 7 nap időtartamú citokinfelszabadulási szindrómája.

A citokinfelszabadulási szindróma okozta klinikai jelek és tünetek közé tartozhat – a teljesség igénye nélkül – a láz (hidegrázással vagy anélkül), a borzongás, a hypotensio, a hypoxia és az emelkedett májenzimszintek. A citokinfelszabadulási szindróma potenciálisan életveszélyes szövődményei közé tartozhat a cardialis dysfunctio, a neurológiai toxicitás és a haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH). Azoknál a betegeknél, akiknél HLH alakul ki, magasabb lehet a súlyos vérzés kockázata. A betegeket szorosan monitorozni kell az ezen események által okozott jelek vagy tünetek – beleértve a lázat is – tekintetében. A súlyos CRS kockázati tényezői közé tartozik az infúzió előtti nagy tumorterhelés, az aktív fertőzés és a láz korai megjelenése vagy tartós láz, 24 órával a tüneti kezelés után.

A CARVYKTI infúziót el kell halasztani, ha a betegnek az előző lymphodepléció vagy áthidaló terápiájából eredő, súlyos mellékhatásai (beleértve a cardiotoxicitást és pulmonalis toxicitást is) nem szűntek meg, ha a betegség gyorsan progrediál, vagy a betegnek klinikailag jelentős, aktív fertőzése van (lásd 4.2 pont). A CARVYKTI infúzió előtt a fertőzések megfelelő profilaktikus és terápiás kezelését biztosítani kell, és gondoskodni kell minden aktív fertőzés teljes megszüntetéséről. Fertőzések a citokinfelszabadulási szindrómával egyidejűleg is jelentkezhetnek, és növelhetik a halálos kimenetelű esemény kockázatát.

Az infúzió előtt a citokinfelszabadulási szindróma esetén történő felhasználáshoz biztosítani kell, hogy legalább egy dózis tocilizumab rendelkezésre álljon. A minősített kezelési centrumban minden egyes előző dózistól számított 8 órán belül hozzá kell tudni férni egy további dózis tocilizumabhoz. Kivételes esetben, amennyiben a tocilizumab nem érhető el az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-katalógusában feltüntetett termékhiány miatt, a kezelési centrumnak megfelelő alternatív intézkedéseket kell biztosítani a CRS kezelésére a tocilizumab helyett. A betegeket a CARVYKTI infúzió beadása után 14 napig naponta monitorozni kell a citokinfelszabadulási szindróma okozta jelek és tünetek tekintetében egy megfelelően felszerelt egészségügyi intézményben, majd ezt követően további két hétig rendszeres időközönként.

A betegeknél azt a tanácsot kell adni, hogy azonnal orvoshoz kell fordulni, ha bármikor a citokinfelszabadulási szindróma okozta jelek vagy tünetek jelentkeznek. A citokinfelszabadulási szindrómára utaló első jel esetén a beteget azonnal meg kell vizsgálni, hogy szükség van-e kórházi felvételre, és amennyiben indokolt, szupportív kezelés, tocilizumab, vagy tocilizumab és kortikoszteroidok adását kell kezdeni, amint azt az 1. táblázat mutatja alább.

A haemophagocytás lymphohistiocytosis tekintetében való kivizsgálás mérlegelendő azoknál a betegeknél, akiknek súlyos vagy nem reagáló citokinfelszabadulási szindrómájuk van. Azoknál a betegeknél, akiknél nagy az infúzió előtti tumorterhelés, a láz korán jelentkezik, vagy 24 óra után is perzisztál, a tocilizumab korai adását kell mérlegelni. A myeloid növekedési faktorok, különösen a granulocyta-macrophag kolónia stimuláló faktor (GM-CSF) alkalmazását kerülni kell a CRS fennállásakor. Azoknál a betegeknél, akiknél nagy a tumorterhelés, a CARVYKTI infúzió előtt a kiindulási terhelés áthidaló terápiával történő csökkentése mérlegelendő (lásd 4.2 pont).

A CARVYKTI-vel járó citokinfelszabadulási szindróma kezelése

Citokinfelszabadulási szindróma gyanúja esetén azt az 1. táblázatban lévő ajánlások szerint kell kezelni. CRS kezelésére szükség esetén szupportív kezelést kell adni (beleértve a teljesség igénye nélkül a lázcsillapító szereket, az iv. folyadékpótlást, a vazopresszorokat, az oxigén adását stb.). A disszeminált intravasculáris coagulatio (DIC) tekintetében történő monitorozás, a hematológiai paraméterek, valamint a pulmonalis, cardialis, renalis és hepaticus funkciók monitorozása érdekében laboratóriumi vizsgálatok elvégzését kell mérlegelni. Egyéb, citokinekkel célzó monoklonális antitestek (például anti-IL1 és/vagy anti-TNF α) vagy olyan kezelések, amelyek a CAR-T-sejtek számának csökkentésére és eliminációjára irányulnak, mérlegelhetők az olyan betegeknél, akiknél magas

fokozatú CRS és HLH alakul ki, ami súlyos vagy életveszélyes marad a tocilizumab és a kortikoszteroidok korábbi alkalmazása után.

Ha a citokinfelszabadulási szindróma alatt egyidejűleg neurológiai toxicitásra van gyanú, adjon:

- az agresszívebb beavatkozásnak megfelelően kortikoszteroidokat, a CRS és a neurológiai toxicitás 1. és 2. táblázatban szereplő fokozatai alapján,
- tocilizumabot a CRS 1. táblázatban szereplő fokozata alapján,
- görcsroham elleni gyógyszert a neurológiai toxicitás 2. táblázatban szereplő fokozata alapján.

1. táblázat: A CRS osztályozása és terápiás útmutató

A CRS fokozata ^a	Tocilizumab ^b	Kortikoszteroidok ^f
1. fokozat Testhőmérséklet ≥ 38 °C ^c	Mérlegelhető 8 mg/ttkg tocilizumab adása intravénásan (iv.), 1 óra alatt (a 800 mg-ot nem lépheti túl).	Nem értelmezhető.
2. fokozat A tünetek mérsékelt beavatkozást igényelnek és reagálnak is rá. Testhőmérséklet ≥ 38 °C ^c , az alábbiak valamelyikével: Vazopresszorokat nem igénylő hypotensio és/vagy Kanülön ^e vagy nyitott arcmaszkon át adott oxigént igénylő hypoxia vagy 2. fokozatú szervtoxicitás	Adjon 8 mg/ttkg tocilizumabot iv., 1 óra alatt (a 800 mg-ot nem lépheti túl). Szükség szerint 8 óránként ismétlje meg a tocilizumab adását, ha nem reagál a legfeljebb 1 liter intravénás folyadékpótlásra, vagy a megemelt dózisban adott oxigénre.	Naponta kétszer 1 mg/ttkg metilprednizolon intravénás (iv.) adása vagy dexametazon (pl. 10 mg iv., 6 óránként) adása mérlegelendő.
	Ha 24 órán belül nincs javulás vagy gyors progresszió lép fel, ismétlje meg a tocilizumab adását, és emelje meg a dexametazon dózisát (20 mg iv., 6–12 óránként). Két dózis tocilizumab után alternatív citokin-ellenes szerek adása mérlegelendő. ^d Ne lépje túl sem a 3 dózis tocilizumabot 24 óra alatt, sem összesen a 4 dózist.	
3. fokozat A tünetek agresszív beavatkozást igényelnek és reagálnak is rá. Testhőmérséklet ≥ 38 °C ^c , az alábbiak valamelyikével:	2. fokozat szerint	Adjon naponta kétszer 1 mg/ttkg metilprednizolont intravénásan (iv.) vagy dexametazont (pl. 10 mg iv., 6 óránként).

<p>Egy vazopresszort – vazopresszinnel vagy anélkül –igénylő hypotensio, és/vagy</p> <p>Nagyáramlású nasalis kanülön^c, arcmaszkon, nem visszalégző maszkon vagy Venturi maszkon át adott oxigénpótlást igénylő hypoxia,</p> <p>vagy</p> <p>3. fokozatú szervtoxicitás vagy 4. fokozatú transaminitis.</p>	<p>Ha 24 órán belül nincs javulás vagy gyors progresszió lép fel, ismétlje meg a tocilizumab adását, és emelje meg a dexametazon dózisát (20 mg iv., 6–12 óránként).</p> <p>Ha 24 órán belül nincs javulás vagy a gyors progresszió folytatódik, váltson 2 mg/ttkg iv. metilprednizolonra, 12 óránként adva.</p> <p>Két dózis tocilizumab után alternatív citokin-ellenes szerek adása mérlegelendő.^d</p> <p>Ne lépje túl sem a 3 dózis tocilizumabot 24 óra alatt, sem összesen a 4 dózist.</p>	
<p>4. fokozat Életveszélyes tünetek. Légzéstámogatási és folyamatos veno-venosus haemodialysis (CVVHD) iránti igény.</p> <p>Testhőmérséklet ≥ 38 °C^c, az alábbiak valamelyikével:</p> <p>Többféle vazopresszort – a vazopresszin kivételével – igénylő hypotensio és/vagy</p> <p>Pozitív nyomású oxigénpótlást (pl. CPAP, BiPAP, intubáció és gépi lélegeztetés) igénylő hypoxia,</p> <p>vagy</p> <p>4. fokozatú szervtoxicitás (a transaminitis kivételével).</p>	<p>2. fokozat szerint</p>	<p>Adjon 6 óránként 20 mg dexametazont iv.</p>
	<p>Két dózis tocilizumab után alternatív citokin-ellenes szerek adása mérlegelendő.^d Ne lépje túl sem a 3 dózis tocilizumabot 24 óra alatt, sem összesen a 4 dózist.</p> <p>Ha 24 órán belül nincs javulás, metilprednizolon (1–2 g iv., szükség esetén 24 óránként ismételve; a klinikai állapottól függően a dózis fokozatosan csökkentendő) vagy más immunszuppresszáns (pl. egyéb, T-sejt ellenes terápiák) adása mérlegelendő.</p>	

^a Az ASTCT 2019-ben kiadott fokozatbeosztása alapján (Lee és munkatársai, 2019), melyet módosítottak, hogy tartalmazza a szervtoxicitást.

^b A részletekért olvassa el a tocilizumab alkalmazási előírását. Alternatív intézkedések mérlegelendők (lásd 4.2 és 4.4 pont).

^c A CRS-nek tulajdonítható. Láz nem mindig van jelen a hypotensióval vagy a hypoxiával egyidejűleg, mivel azt elfedhetik a beavatkozások, például a lázcsillapítók vagy a citokin-ellenes kezelés (pl. tocilizumab vagy szteroidok). A láz hiánya nem befolyásolja a CRS kezelésére vonatkozó döntéseket. Ebben az esetben a CRS kezelését a hypotensio és/vagy a hypoxia határozza meg, valamint az egyéb oknak nem tulajdonítható, súlyosabb tünet.

^d Citokin-ellenes monoklonális antitestek (például anti-IL1, mint például az anakinra) mérlegelhetők, a kezelésre nem reagáló CRS-re vonatkozó intézeti gyakorlat alapján.

^e Az alacsonyáramlású nasalis kanül ≤ 6 l/perc, a nagyáramlású nasalis kanül > 6 l/perc.

^f Folytassa a kortikoszteroidok alkalmazását, amíg az esemény 1. vagy alacsonyabb fokozatú nem lesz; fokozatosan csökkentse a szteroidok dózisát, ha a teljes kortikoszteroid-expozíció több mint 3 nap.

Neurológiai toxicitás

Neurológiai toxicitás gyakran fordul elő a CARVYKTI-kezelést követően, és halálos kimenetelű vagy életveszélyes lehet (lásd 4.8 pont). A neurológiai toxicitások közé tartozik az immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* – ICANS), a

parkinsonismus okozta jelekkel és tünetekkel járó, mozgást érintő és neurokognitív toxicitás (*movement and neurocognitive toxicity*, MNT), a Guillain–Barré-szindróma, a perifériás neuropathiák és az agyidegbénulás. A betegeket tájékoztatni kell a neurológiai toxicitások okozta jelekről és tünetekről, valamint egyes toxicitások késői megjelenéséről. A betegeket arra kell utasítani, hogy további vizsgálat és kezelés érdekében azonnal forduljanak orvoshoz, ha bármikor ezek által a neurológiai toxicitások által okozott jelek vagy tünetek jelentkeznek.

Immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma

A CARVYKTI-t kapó betegek halálos vagy életveszélyes ICANS-t tapasztalhatnak a CARVYKTI-kezelés után, a CRS megjelenése előtt, a CRS-sel egyidejűleg, a CRS megszűnése után vagy akár CRS hiányában is. A tünetek közé tartozik az aphasia, a lassú beszéd, a dysgraphia, az encephalopathia, a csökkent tudatszint és a zavart állapot.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási tumorterhelés nagy, a CARVYKTI infúzió előtt mérlegelni kell a kiindulási tumorterhelés áthidaló terápiával történő csökkentését, ami mérsékelheti a neurológiai toxicitás kialakulásának kockázatát (lásd 4.8 pont). A betegeket az infúzió beadása után 4 hétig monitorozni kell az ICANS okozta jelek vagy tünetek tekintetében. Az immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindrómára utaló első jel esetén a beteget azonnal meg kell vizsgálni, hogy szükség van-e kórházi felvételre, és szupportív kezelést kell kezdeni, amint azt a 2. táblázat mutatja alább. A neurológiai toxicitás kialakulásának vagy súlyosbodásának megelőzése érdekében fontos lehet a CRS vagy az ICANS korai kimutatása és agresszív kezelése. A CRS-ből és/vagy ICANS-ből történő felgyógyulás után is folytatni kell a betegek monitorozását a neurológiai toxicitás okozta jelek és tünetek tekintetében.

A CARVYKTI-t kísérő neurológiai toxicitás kezelése

A neurológiai toxicitás – beleértve az ICANS-t is – első jelénél mérlegelni kell a beteg neurológiai vizsgálatát. A neurológiai tünetek egyéb okait ki kell zárni. Súlyos vagy életveszélyes neurológiai toxicitás esetén intenzív terápiát és szupportív terápiát kell biztosítani.

Ha a neurológiai toxicitás esemény alatt egyidejűleg CRS-re van gyanú, adjon:

- az agresszívebb beavatkozásnak megfelelően kortikoszteroidokat, a CRS és a neurológiai toxicitás 1. és 2. táblázatban leírt fokozatai alapján,
- tocilizumabot a CRS 1. táblázatban szereplő fokozata alapján,
- görcsroham elleni gyógyszert a neurológiai toxicitás 2. táblázatban szereplő fokozata alapján.

2. táblázat: Az ICANS kezelésének irányelvei

Az ICANS fokozata ^a	Kortikoszteroidok
<p>1. fokozat</p> <p>ICE-pontszám: 7–9^b</p> <p>vagy csökkent tudatszint: spontán ébred.</p>	<p>2–3 napon keresztül 10 mg dexametazon^c 6–12 óránkénti, intravénás adása mérlegelendő.</p> <p>Nem szedáló, görcsroham elleni gyógyszer (pl. levetiracetám) adása mérlegelendő, görcsroham-megelőzés céljából.</p>
<p>2. fokozat</p> <p>ICE-pontszám: 3–6^b</p> <p>vagy csökkent tudatszint: hangra ébred</p>	<p>Adjon 6 óránként 10 mg dexametazon^c intravénásan, 2–3 napon keresztül, vagy tartós tünetek esetén tovább.</p> <p>A szteroid dózisának fokozatos csökkentése mérlegelendő, ha a teljes kortikoszteroid-expozíció több mint 3 nap.</p> <p>Nem szedáló, görcsroham elleni gyógyszer (pl. levetiracetám) adása mérlegelendő, görcsroham-megelőzés céljából.</p>
<p>3. fokozat</p> <p>ICE-pontszám: 0–2^b (Ha az ICE-pontszám 0, de a beteg ébreszthető (pl. globális aphasiával ébred), és képes elvégezni a tesztet)</p> <p>vagy csökkent tudatszint: kizárólag taktilis ingerekre ébred,</p> <p>vagy görcsrohamok és az alábbiak bármelyike:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bármilyen klinikai görcsroham, focalis vagy generalizált, ami gyorsan megszűnik, vagy • convulsióval nem járó görcsroham az EEG-n, ami beavatkozás hatására megszűnik, <p>vagy emelkedett intracranialis nyomás (<i>intracranial pressure</i> – ICP): focalis/localis oedema az idegrendszeri képalkotó vizsgálaton^d.</p>	<p>Adjon 6 óránként 10–20 mg dexametazon^c intravénásan.</p> <p>Ha 48 óra után nincs javulás, vagy a neurológiai toxicitás súlyosbodik, emelje meg a dexametazon dózist legalább 20 mg-ra, 6 óránként intravénásan adva, és a dózist 7 napon belül fokozatosan csökkentse le,</p> <p>VAGY váltson nagy dózisú metilprednizolonra (1 g/nap, szükség esetén 24 óránként ismételve; a klinikai állapottól függően a dózis fokozatosan csökkentendő).</p> <p>Nem szedáló, görcsroham elleni gyógyszer (pl. levetiracetám) adása mérlegelendő, görcsroham-megelőzés céljából.</p>

<p>4. fokozat</p> <p>ICE-pontszám: 0^b (A beteg nem ébreszthető, és nem képes elvégezni az ICE-tesztet)</p> <p>vagy csökkent tudatszint az alábbiak bármelyikével:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a beteg nem ébreszthető, vagy erőteljes vagy ismétlődő taktilis ingereket igényel az ébresztése, vagy • stupor vagy coma, <p>vagy görcsrohamok és az alábbiak bármelyike:</p> <ul style="list-style-type: none"> • életveszélyes, tartós görcsroham (> 5 perc), vagy • ismétlődő, klinikailag vagy elektromosan igazolt görcsroham, két roham között a kiindulási állapotra történő visszatérés nélkül, <p>vagy motoros eltérések^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mély, focalis motoros gyengeség, mint például a hemiparesis vagy paraparesis, <p>vagy emelkedett intracranialis nyomás/cerebrális oedema, az alábbi jelekkel és tünetekkel, mint például:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffúz cerebrális oedema az idegrendszeri képalkotó vizsgálaton, vagy • decerebrált vagy decorticált állapot, vagy • a VI. agyideg bénulása, vagy • papilla oedema, vagy • Cushing-triász 	<p>Adjon 6 óránként 10–20 mg dexametazont^c intravénásan.</p> <p>Ha 24 óra után nincs javulás, vagy a neurológiai toxicitás súlyosbodik, váltson nagy dózisu metilprednizolonra (1–2 g/nap, szükség esetén 24 óránként ismételve; a klinikai állapottól függően a dózis fokozatosan csökkentendő).</p> <p>Nem szedáló, görcsroham elleni gyógyszer (pl. levetiracetám) adása mérlegelendő, görcsroham-megelőzés céljából.</p> <p>Ha emelkedett ICP-re/cerebrális oedemára van gyanú, hyperventilációs és hyperosmolaris terápia mérlegelendő. Adjon nagy dózisu metilprednizolont (1–2 g/nap, szükség esetén 24 óránként ismételve; a klinikai állapottól függően a dózis fokozatosan csökkentendő), és mérlegeljen neurológiai és/vagy idegsebészeti konzíliumot.</p>
--	--

EEG = elektroencefalogram; ICE = immuneffektorsejtes encephalopathia

Megjegyzés: Az ICANS fokozatát és kezelését az a legsúlyosabb esemény határozza meg (ICE-pontszám, tudatszint, görcsroham, motoros eltérések, emelkedett ICP/cerebrális oedema), ami nem tulajdonítható semmilyen más oknak.

^a Az ASTCT 2019-ben kiadott kritériumai a neurológiai toxicitás osztályozására (Lee és munkatársai, 2019).

^b Ha a beteg ébreszthető, és képes elvégezni az immuneffektorsejtes encephalopathia (ICE) tesztet, értékelje az alábbi, 3. táblázat szerint.

^c Minden, dexametazon adására történő hivatkozás dexametazont vagy azzal egyenértékűt jelent.

^d Az intracranialis vérzés, oedemával vagy anélkül, nem tekinthető neurotoxicitásra jellemzőnek, és kizárásra került az ICANS osztályozásból. Ez a CTCAE 5.0 verzió alapján osztályozható.

^e Az immuneffektorsejt-kezelésekkel járó tremor és myoclonus a CTCAE 5.0 verzió alapján osztályozható, de nem befolyásolják az ICANS osztályozását.

3. táblázat: Immuneffektorsejtes encephalopathia (ICE) teszt

Immuneffektorsejtes encephalopathiát felmérő segédlet ^a	
	Pontszám
Orientáció: Tudja az évet, hónapot, várost, kórházat	4
Megnevezés: Nevezzen meg 3 tárgyat (pl. mutasson rá az órára, tollra, gombra)	3
Utasítások követése: (pl. „mutassa fel 2 ujját” vagy „csukja be a szemét, és öltse ki a nyelvét”)	1
Írás: Egy standard mondat leírásának képessége	1
Figyelem: Visszaszámlálás 100-tól tízesével	1

^a ICE-segédlet pontozása:

- pontszám=10: Nincs károsodás
- pontszám=7–9: 1. fokozatú ICANS
- pontszám=3–6: 2. fokozatú ICANS
- pontszám=0–2: 3. fokozatú ICANS
- pontszám=0: a beteg nem ébreszthető, és nem képes elvégezni az ICE-tesztet: 4. fokozatú ICANS

Mozgást érintő és neurokognitív toxicitás, parkinsonismus okozta jelekkel és tünetekkel

Parkinsonismus okozta jelekkel és tünetekkel társuló, mozgást érintő neurológiai toxicitásról és neurokognitív toxicitásról számoltak be a CARVYKTI-vel végzett vizsgálatokban. Egnél több tünet domént felölelő, változó megjelenésű tünetegyütteseket figyeltek meg, köztük a mozgásokban (pl. micrographia, tremor, bradykinesia, izomrigiditás, hajlott testtartás, csoszogó járás), a kognitív funkciókban (pl. emlékezetkiesés, figyelemzavar, zavartság) és a személyiségben bekövetkező változásokat (pl. az arc csökkent kifejezőképessége, egyhangú érzelem, lárvaarc, apathia), gyakran enyhe kezdeti tünetekkel (pl. micrographia, egyhangú érzelem), ami a betegek egy részénél munkaképtelenségig vagy az önellátásra való képtelenségig fokozódott. Ezen betegek többségénél két vagy több tényező kombinációja volt jelen, mint például a nagy tumorterhelés a vizsgálat megkezdésekor (csontvelő plazmasejt $\geq 80\%$ vagy a szérum M-tüske ≥ 5 g/dl, vagy a szérum szabad könnyű lánc ≥ 5000 mg/l), korábbi 2. vagy magasabb fokozatú CRS, korábbi ICANS és magas CAR-T-sejt expanzió és perzisztencia. Ezeknél a betegeknél a levodopa/karbidopa-kezelés ($n = 4$) nem enyhítette hatásosan a tüneteket.

A betegeket monitorozni kell a parkinsonismusra utaló jelek és tünetek – amelyek akár később is kezdődhetnek – tekintetében, és szupportív kezelést kell alkalmazni.

Guillain–Barré-szindróma

A CARVYKTI-kezelés után Guillain–Barré-szindrómáról (GBS) számoltak be. A jelentett tünetek közé tartoznak a GBS Miller–Fisher-féle variánsával konzisztens tünetek, a motoros gyengeség, a beszédzavarok és a polyradiculoneuritis (lásd 4.8 pont).

A betegeket monitorozni kell a Guillain–Barré-szindróma tekintetében. A perifériás neuropathiával jelentkező betegeket ki kell vizsgálni GBS szempontjából. A toxicitás súlyosságától függően intravénás immunglobulinnal (IVIG) végzett kezelés és akár plazmaferezis is mérlegelendő.

Perifériás neuropathia

A CARVYKTI-vel végzett vizsgálatokban perifériás neuropathia, köztük szenzoros, motoros vagy szenzomotoros neuropathia megjelenéséről számoltak be.

A betegeket monitorozni kell a perifériás neuropathiára utaló jelek és tünetek tekintetében. A jelek és tünetek súlyossága és progressziója alapján rövid ideig tartó, szisztémásan adott kortikoszteroidokkal végzett kezelés mérlegelendő.

Agyidegbénulás

A CARVYKTI-vel végzett vizsgálatokban a VII., a III., az V. és a VI. agyideg bénulásának – esetenként kétoldali – megjelenéséről, a javulás után az agyidegbénulás rosszabbodásáról és az agyidegbénulásban szenvedő betegeknél perifériás neuropathia megjelenéséről számoltak be.

A betegeket monitorozni kell az agyidegbénulásra utaló jelek és tünetek tekintetében. A jelek és tünetek súlyossága és progressziója alapján rövid ideig tartó, szisztémásan adott kortikoszteroidokkal végzett kezelés mérlegelendő.

Tartós és recidív cytopeniák

A lymphodepléciós kemoterápia és CARVYKTI infúzió beadása után a betegeknél több hétig cytopeniák állhatnak fenn, amit a helyi irányelveknek megfelelően kell kezelni. A CARVYKTI-vel végzett vizsgálatokban majdnem az összes betegnél fennállt egy vagy több, 3. vagy 4. fokozatú, cytopeniás mellékhatás. A legtöbb betegnél az infúziótól a 3. vagy 4. fokozatú cytopenia első megjelenéséig eltelt medián időtartam kevesebb volt mint két hét, és a betegek többségénél a 30. napra az 2. vagy alacsonyabb fokozatúvá enyhült (lásd 4.8 pont).

A vérképet a CARVYKTI infúzió előtt és után ellenőrizni kell. Thrombocytopenia esetén transfúziókkal végzett szupportív kezelés mérlegelendő. A tartós neutropenia a fertőzések fokozott kockázatával járt. A myeloid növekedési faktorok, különösen a GM-CSF, súlyosbíthatják a CRS tüneteit, és a CARVYKTI-kezelés utáni első 3 hét alatt vagy a CRS megszűnéséig alkalmazásuk nem javasolt.

Súlyos fertőzések és lázas neutropenia

A CARVYKTI infúzió beadása után súlyos fertőzések, köztük életveszélyes vagy halálos kimenetelű fertőzések fordultak elő a betegeknél (lásd 4.8 pont).

A betegeket a CARVYKTI-kezelés előtt és alatt monitorozni kell a fertőzésekre utaló jelek és tünetek tekintetében, és megfelelően kezelni kell. A helyi irányelveknek megfelelően profilaktikus antimikrobás szereket kell adni. Ismert, hogy a fertőzések komplikálják az egyidejűleg zajló citokinfelszabadulási szindróma lefolyását és kezelését. A klinikailag jelentős, aktív fertőzésben szenvedő betegeknél nem szabad elkezdni a CARVYKTI-kezelést, amíg a fertőzés meg nem szűnt.

Lázas neutropenia esetén a fertőzést ki kell vizsgálni, és – ha orvosilag indokolt – széles spektrumú antibiotikumokkal, folyadékpótlással, és egyéb szupportív kezelésekkel megfelelő módon kezelni kell.

A CARVYKTI-vel kezelt betegeknél magasabb lehet a súlyos/halálos kimenetelű COVID-19-fertőzések kockázata. A betegeket tájékoztatni kell a megelőző intézkedések fontosságáról.

Vírus-reaktiválódás

A B-sejteket célzó gyógyszerekkel kezelt betegeknél HBV-reaktiválódás jelentkezhethet, ami bizonyos esetekben fulmináns hepatitiszt, májelégtelenséget és halált okozhat.

Jelenleg nincs tapasztalat a CARVYKTI előállításával a pozitív HIV-teszttel rendelkező, aktív HBV-ben vagy aktív HCV-ben szenvedő betegeknél. A sejtek gyártáshoz történő begyűjtése előtt a HBV-, HCV- és HIV-szűrés, valamint egyéb patogének szűrését kell végezni (lásd 4.2 pont).

Hypogammaglobulinaemia

A CARVYKTI-t kapó betegeknél hypogammaglobulinaemia jelentkezhethet.

A CARVYKTI-kezelés után az immunglobulinszintet monitorozni kell. Ha az IgG-szint <400 mg/dl, IVIG-kezelést kell adni. A kezelést a standard irányelveknek megfelelően kell végezni, beleértve az antibiotikum- vagy antivirális profilaxist és a fertőzések tekintetében történő monitorozást is.

Másodlagos malignitások

A CARVYKTI-vel kezelt betegeknél másodlagos malignitások alakulhatnak ki. CAR-pozitív T-sejtes lymphoma egy esetét jelentették egy folyamatban lévő vizsgálatban. A betegeket életük végéig monitorozni kell a másodlagos malignitások tekintetében. Abban az esetben, ha egy másodlagos malignitás jelentkezik, fel kell venni a kapcsolatot a vállalattal, és utasításokat kell kérni a betegről történő vizsgálati minták levételére vonatkozóan.

Virologiai vizsgálatokra gyakorolt zavaró hatás

A CARVYKTI gyártásához használt lentivirális vektor és a HIV között behatárolt, rövid szakaszokban megegyező genetikai információ van, egyes HIV nukleinsav tesztek (*nucleic acid tests* – NAT) hamis pozitív eredményt adhatnak.

Vér-, szerv-, szövet- és sejtdonáció

A CARVYKTI-vel kezelt betegek nem adhatnak vért, és transzplantáció céljára szerveket, szöveteket és sejteket. Ezt az információt tartalmazza a Betegeknek szóló információs kártya, amit át kell adni a betegnek.

Túlérzékenység

A CARVYKTI infúzió mellett allergiás reakciók fordulhatnak elő. A CARVYKTI-ben lévő dimetil-szulfoxid vagy reziduális kanamicin miatt súlyos túlérzékenységi reakciók – beleértve az anaphylaxiát is – jelentkezhetnek. A beteget az infúzió beadása után 2 órán keresztül gondosan monitorozni kell a súlyos reakcióra utaló jelek és tünetek tekintetében. A túlérzékenységi reakció súlyosságának megfelelően a beteget azonnal és megfelelő módon kezelni kell.

Hosszú távú követés

A betegek várhatóan felvételre kerülnek egy regiszterbe, és követni fogják őket a regiszterben a CARVYKTI hosszú távú biztonságosságáról és hatásságáról rendelkezésre álló ismeretek bővítése érdekében.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakokinetikai vagy farmakodinámiás gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek a CARVYKTI-vel.

A T-sejt-funkciót ismertén gátló szerek egyidejű alkalmazását formálisan nem vizsgálták. A T-sejt-funkciót ismertén stimuláló szerek egyidejű alkalmazását nem vizsgálták, és ezek hatásai nem ismertek.

A CARVYKTI-vel végzett klinikai vizsgálatok során néhány betegnél tocilizumabra, kortikoszteroidokra és anakinrára volt szükség a citokinfelszabadulási szindróma kezeléséhez. A CARVYKTI a tocilizumab alkalmazását követően is folyamatosan expandál és perzisztál. Az MMY2001 vizsgálatban a tocilizumabbal kezelt betegeknél (n=68) a CARVYKTI C_{max} 81%-kal és az $AUC_{0-28 \text{ nap}}$ 72%-kal volt magasabb, mint azoknál a betegeknél, akik nem kaptak tocilizumabot (n=29). A kortikoszteroidokat kapott betegeknél (n=28) a C_{max} 75%-kal és az $AUC_{0-28 \text{ nap}}$ 112%-kal volt magasabb, mint azoknál a betegeknél, akik nem kaptak kortikoszteroidokat (n=69). Emellett azoknál a betegeknél, akik anakinrát kaptak (n=20), a C_{max} 41%-kal és az $AUC_{0-28 \text{ nap}}$ 72%-kal volt magasabb, mint azoknál a betegeknél, akik nem kaptak anakinrát (n=77). Az MMY3002 vizsgálatban a tocilizumab és a kortikoszteroid alkalmazásával összefüggő eredmények összhangban voltak az MMY2001 vizsgálat eredményeivel.

Élő kórokozókat tartalmazó védőoltások

A CARVYKTI-kezelés során vagy azt követően történő, élő vírust tartalmazó védőoltásokkal végzett immunizáció biztonságosságát nem vizsgálták. Óvintézkedésként élő vírust tartalmazó védőoltásokkal való immunizálás nem ajánlott a lymphodepléciós kemoterápia előtti legalább 6 hétben, a CARVYKTI-kezelés során és az immunrendszer CARVYKTI-kezelést követő felépüléséig.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A CARVYKTI-kezelés elkezdése előtt tisztázni kell a fogamzóképes nők terhességi státuszát. Nincs elegendő expozíciós adat ahhoz, hogy ajánlást lehessen adni a fogamzásgátlás CARVYKTI-kezelést követő szükségességének időtartamára vonatkozóan.

A klinikai vizsgálatokban a fogamzóképes nőbetegeknek azt javasolták, hogy nagyon hatásos fogamzásgátló módszert alkalmazzanak, és azoknak a férfi betegeknek, akiknek fogamzóképes női partnerük volt, vagy azoknak, akiknek a partnere terhes volt, azt az utasítást adták, hogy használjanak mechanikus fogamzásgátló módszert CARVYKTI alkalmazását követően egy évig.

A lymphodepléciós kemoterápiát kapó betegeknél szükséges fogamzásgátlásra vonatkozó információkért lásd a lymphodepléciós kemoterápia Alkalmazási előírását.

Terhesség

A CARVYKTI terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A CARVYKTI-vel nem végeztek állatokon reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokat. Nem ismert, hogy a CARVYKTI átjuthat-e a magzatba, és okozhat-e magzati toxicitást.

Ezért a CARVYKTI alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. A terhes nőt tájékoztatni kell a magzatot fenyegető kockázatokról. A CARVYKTI-kezelés utáni terhességet meg kell beszélni a kezelőorvossal.

Azoknak a terhes nőknek, akik CARVYKTI-t kaptak, hypogammaglobulinaemiájuk lehet. A CARVYKTI-vel kezelt anyák újszülöttjeinél az immunglobulinszintek vizsgálata mérlegelendő.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a CARVYKTI kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A szoptató nőt tájékoztatni kell a szoptatott csecsemőre vonatkozó lehetséges kockázatról.

A CARVYKTI alkalmazása után a szoptatás mérlegeléséről hozott döntést meg kell beszélni a kezelőorvossal.

Termékenység

A CARVYKTI humán termékenységre gyakorolt hatását illetően nincsenek adatok. A CARVYKTI hímek és nőtények termékenységére gyakorolt hatásait nem vizsgálták állatkísérletekben (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CARVYKTI nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A neurológiai események lehetősége miatt a CARVYKTI-t kapó betegeknél a CARVYKTI infúziót követő 8 hétben fennáll a megváltozott vagy csökkent tudatszint vagy koordináció kockázata (lásd 4.4 pont). A betegeknek javasolni kell, hogy ez alatt a kezdeti időszak alatt, valamint bármilyen, újonnan megjelenő neurológiai tünet esetén tartózkodjanak a gépjárművezetéstől, és ne vállaljanak veszélyes foglalkozásokat vagy tevékenységeket, mint például a nehéz vagy potenciálisan veszélyes gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A CARVYKTI biztonságosságát 396, myeloma multiplexben szenvedő, CARVYKTI infúziót kapott, felnőtt betegnél értékelték, három, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban: MMY2001 vizsgálat (N=106), amelybe a fő Ib/II. fázis kohorszból (Egyesült Államok; n=97) és egy kiegészítő kohorszból (Japán; n=9) vontak be betegeket, valamint a II. fázisú MMY2003 vizsgálat (n=94) és a III. fázisú MMY3002 vizsgálat (n = 196).

A CARVYKTI által okozott, leggyakoribb mellékhatások ($\geq 20\%$) a neutropenia (89%), a láz (84%), a CRS (83%), a thrombocytopenia (60%), az anémia (60%), a musculoskeletális fájdalom (38%), a fáradtság (35%), a lymphopenia (34%), a leukopenia (33%), a hypotensio (33%), a hasmenés (31%), a felső légúti fertőzés (30%), a hypogammaglobulinaemia (29%), a transzaminázszint-emelkedés (25%), a fejfájás (24%), a hányinger (23%) és a köhögés (21%) voltak.

Súlyos mellékhatások a betegek 41%-ánál fordultak elő. A betegek $\geq 2\%$ -ánál jelentett, súlyos mellékhatások a CRS (11%), a pneumonia (7%), a sepsis (5%), a vírusfertőzés (4%), a neutropenia (4%), az agyidegbénulás (4%), az ICANS (4%), az encephalopathia (3%), a bakteriális fertőzés (2%), a felső légúti fertőzés (2%), a gastroenteritis (2%), a lázas neutropenia (2%), a thrombocytopenia (2%), a haemophagocytás lymphohistiocytosis (2%), a motoros dysfunctio (2%), a dyspnoe (2%), a hasmenés (2%) és a veseelégtelenség (2%) voltak.

A leggyakoribb ($\geq 5\%$), legalább 3. fokozatú, nem hematológiai mellékhatások a transzaminázszint-emelkedés (11%), a pneumonia (9%), a lázas neutropenia (8%), a sepsis (7%), az emelkedett gamma-glutamiltranszferáz-szint (6%), a hypotensio (6%), a láz (6%), a bakteriális fertőzés (5%) és a hypogammaglobulinaemia (5%) voltak.

A leggyakoribb ($\geq 20\%$), legalább 3. fokozatú hematológiai rendellenességek a neutropenia (88%), a thrombocytopenia (44%), az anaemia (44%), a lymphopenia (33%) és a leukopenia (32%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 4. táblázat a CARVYKTI-t kapó betegeknél előforduló mellékhatásokat foglalja össze. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül, ahol az releváns, a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek feltüntetésre. A gyakorisági kategóriák megegyezés alapján az alábbiak: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

4. táblázat: A myeloma multiplexben szenvedő, CARVYKTI-vel kezelt betegeknél észlelt mellékhatások (N = 396)

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás	Incidencia (%)	
			Minden fokozat	$\geq 3.$ fokozat
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nagyon gyakori	Bakteriális fertőzés* [#]	13	5
		Felső légúti fertőzés*	30	2
		Vírusfertőzés*	17	4
		Pneumonia* [#]	12	9
	Gyakori	Sepsis ^{1#}	9	7
		Gastroenteritis ²	6	1
		Húgyúti fertőzés ³	5	1
		Gombás fertőzés*	3	<1
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Neutropenia*	89	88
		Thrombocytopenia	60	44
		Anaemia ⁴	60	44
		Leukopenia	33	32
		Lymphopenia	34	33
		Coagulopathia ⁵	12	3
	Gyakori	Lázás neutropenia	8	8
		Lymphocytosis ⁶	3	1
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hypogammaglobulinaemia*	29	5
		Citokinfelszabadulási szindróma [#]	83	4
		Gyakori	Haemophagocytás lymphohistiocytosis [#]	3

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hypocalcaemia	16	3
		Hypophosphataemia	17	4
		Csökkent étvágy	15	1
		Hypokalaemia	17	2
		Hypoalbuminaemia	11	<1
		Hyponatraemia	10	2
		Hypomagnesaemia	12	<1
		Hyperferritinaemia ⁷	10	2
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Delirium ⁸	3	<1
		Személyiségváltozások ⁹	3	1
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Encephalopathia ^{10#}	10	2
		Immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma [#]	11	2
		Motoros dysfunctio ¹¹	13	2
		Szédülés*	13	1
		Fejfájás	24	0
		Alvászavar ¹²	10	1
	Gyakori	Aphasia ¹³	5	<1
		Agyidegbénulás ¹⁴	7	1
		Paresis ¹⁵	1	<1
		Ataxia ¹⁶	4	<1
		Tremor*	5	<1
		Neurotoxicitás [#]	1	1
		Perifériás neuropathia ¹⁷	7	1
		Guillain–Barré-szindróma	<1	<1
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori	Tachycardia*	13	1
	Gyakori	Szívritmuszavarok ¹⁸	4	2
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hypotensio*	33	6
		Hypertensio	11	4
		Vérzés ^{19#}	10	2
	Gyakori	Thrombosis*	4	1
		Kapilláriszívárgás-szindróma	1	0
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hypoxia*	13	4
		Dyspnoe ^{20#}	14	3
		Köhögés*	21	0
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés ²¹	31	3
		Hányinger	23	<1
		Hányás	12	0
		Székrekedés	15	0
	Gyakori	Hasi fájdalom*	8	0

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Hyperbilirubinaemia	3	1
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Bőrkiütés*	9	0
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Musculoskeletalis fájdalom*	38	3
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Veseelégtelenség ²²	6	4
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Láz	84	6
		Fáradtság*	35	4
		Hidegrázás	14	0
		Oedema ²³	16	1
		Fájdalom*	11	1
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	Transzaminázszint-emelkedés*	25	11
		Emelkedett gamma-glutamiltranszferázszint	10	6
	Gyakori	Emelkedett C-reaktív-proteinszint	7	1
		Emelkedett alkalikusfoszfatázszint a vérben	8	3

A mellékhatásokat a MedDRA 25.0 verzió alkalmazásával jelentették.

Halálos kimenetel(ek)e)t tartalmaz.

* Csoportos kifejezés alapján.

- 1 A sepsisbe beletartozik a bacteriaemia, a bakteriális sepsis, a *Candida* okozta sepsis, az eszközzel összefüggő bacteriaemia, az *Enterococcus* okozta bacteriaemia, a *Haemophilus* okozta sepsis, a neutropeniás sepsis, a *Pseudomonas* okozta bacteriaemia, a *Pseudomonas* okozta sepsis, a sepsis, a septicus shock, a *Staphylococcus* okozta bacteriaemia, a *Streptococcus* okozta sepsis, a szisztémás candidiasis és az urosepsis.
- 2 A gastroenteritisbe beletartozik a bakteriális enterocolitis, a fertőzések enterocolitis, a vírusos enterocolitis, az *Enterovirus* okozta fertőzés, a gastroenteritis, a *Cryptosporidia* okozta gastroenteritis, a *Rotavirus* okozta gastroenteritis, a *Salmonella* okozta gastroenteritis, a vírusos gastroenteritis, a gastrointestinalis infekció és a vastagbél-infekció.
- 3 A húgyúti fertőzésbe beletartozik a cystitis, az *Escherichia* okozta húgyúti fertőzés, a húgyúti fertőzés, a bakteriális húgyúti fertőzés és a vírusos húgyúti fertőzés.
- 4 Az anaemiába beletartozik az anaemia és a vashiányos anaemia.
- 5 A coagulopathiába beletartozik a megnyúlt aktivált parciális thromboplastin idő, a csökkent fibrinogénszint a vérben, a kóros véralvadási vizsgálati eredmények, a coagulopathia, a disszeminált intravasculáris coagulatio, a hypofibrinogenaemia, az emelkedett nemzetközi normalizált arány, az emelkedett prothrombinszint és a megnyúlt prothrombinidő.
- 6 A lymphocytosisba beletartozik az emelkedett lymphocytaszám és a lymphocytosis.
- 7 A hyperferritinaemiába beletartozik a hyperferritinaemia és az emelkedett szérumferritinszint.
- 8 A delíriumba beletartozik az izgatottság, a delirium, a dezorientáció, az euphoricus hangulat, a hallucináció, az irritabilitás és a nyugtalanság.
- 9 A személyiségváltozásokba beletartozik az egyhangú érzelem, a közömbösség, a személyiségváltozás és az arc csökkent kifejezőképessége.
- 10 Az encephalopathiába beletartozik az amnesia, a bradyphrenia, a zavart állapot, a csökkent tudatszint, a figyelemzavar, az encephalopathia, a lethargia, a memóriazavar, a mentális károsodás, a mentális státusz megváltozása, a psychomotoros retardatio és az ingerre adott lassú válaszreakció.
- 11 A motoros dysfunktókba beletartozik az agraphia, a dysgraphia, a szemhéj ptosis, a micrographia, a motoros dysfunctio, az izomrigiditás, az izomspasmus, az izomfeszülés, az izomgyengeség, a myoclonus és a parkinsonismus.
- 12 Az alvászavarba beletartozik a hypersomnia, az insomnia, az alvászavar és a somnolentia.
- 13 Az aphasiába beletartozik az aphasia, a dysarthria, a lassú beszéd és a beszédzavar.
- 14 Az agyidegbénulásba beletartozik a Bell-paresis, az agyideg paralysis, a *nervus facialis* betegsége, a facialis paralysis, a facialis paresis, a III. agyideg paralyse, a *nervus trigeminus* paralyse, és a VI. agyideg paralyse.
- 15 A paresisbe beletartozik a hemiparesis, a paresis és a *nervus peroneus* paralysis.
- 16 Az ataxiába beletartozik az ataxia, az egyensúlyzavar, a dysmetria és a járászavar.
- 17 A perifériás neuropathiába beletartozik a perifériás neuropathia, a perifériás motoros neuropathia, a perifériás szenzoros neuropathia és a polyneuropathia.
- 18 A szívritmuszavarokba beletartozik a pitvarfibrilláció, a pitvari flutter, a másodfokú atrioventricularis blokk, a supraventricularis tachycardia, a ventricularis extrasystolék és a ventricularis tachycardia.
- 19 A vérzésekbe beletartozik a katéter helyén fellépő vérzés, a cerebrális vérzés, a conjunctivalis vérzés, a contusio, az epistaxis, a szemet érintő contusio, a haematemesis, a haematochezia, a haematoma, a haematuria, a haemoptoe, a gastrointestinalis traktus alsó szakaszáról induló vérzés, a pulmonális vérzés, a retinalis vérzés, a retroperitonealis vérzés, a subarachnoidalis vérzés és a subduralis haematoma.
- 20 A dyspnoéba beletartozik az akut légzési elégtelenség, a dyspnoe, a terheléses dyspnoe, a légzési elégtelenség, a tachypnoe és a sípoló légzés.
- 21 A hasmenésbe beletartozik a colitis és a hasmenés.
- 22 A veseelégtelenségbe beletartozik az akut vesekárosodás, az emelkedett vérkreatininszint, a krónikus vesebetegség, a veseelégtelenség és a vesekárosodás.
- 23 Az oedemába beletartozik az arcoedema, a folyadékretenció, a generalizált oedema, a hypervolaemia, a lokalizált oedema, az oedema, a perifériás oedema, a palatalis oedema, a periorbitalis oedema, a perifériás zizenyő, a pulmonális pangás és a pulmonális oedema.

Az MMY3002 vizsgálatban a 196 beteg közül 20 olyan betegnél, akiknek magasabb kockázatú betegsége volt, a betegség korán és gyorsan progrediált a CARVYKTI infúzió előtt az áthidaló terápia mellett; ezek a betegek ezt követő kezelésként CARVYKTI-kezelést kaptak (lásd 5.1 pont). Ezen betegek közül egy betegnél (5%) számoltak be mozgást érintő és neurokognitív toxicitásról, melynek súlyossága enyhe volt (1. vagy 2. fokozatú). 3. fokozatú és 4. fokozatú CRS-ről magasabb arányban számoltak be (25%), beleértve a haemophagocytás lymphohistiocytosissal (HLH) (10%) vagy disszeminált intravasculáris coagulatióval (DIC) (10%) komplikált CRS eseményeket is. 3. fokozatú ICANS-ről magasabb arányban (35%) és nagyobb súlyosságban (10%) számoltak be. A CARVYKTI alkalmazásával összefüggő, halálos kimenetelű események miatt öt beteg halt meg (2 HLH-val és DIC-kel összefüggő vérzés miatt, és 3 halálos kimenetelű fertőzések miatt).

Kiválasztott mellékhatások leírása

Citokinfelszabadulási szindróma

CRS-ről a betegek 83%-ánál számoltak be (n=330). A betegek 79%-ánál (n=314) a CRS események 1. fokozatúak vagy 2. fokozatúak voltak. A betegek 4%-ánál (n=15) a CRS események 3. fokozatúak vagy 4. fokozatúak voltak, és a betegek <1%-ánál (n=1) volt 5. fokozatú CRS esemény. A betegek 98%-a (n=323) felgyógyult a CRS-ből. A CRS fennállásának időtartama minden betegnél ≤ 18 nap volt, egy kivételével, akinél a CRS fennállásának időtartama 97 nap volt, amit másodlagos HLH komplikált, későbbi halálos kimenetellel. A leggyakoribb ($\geq 10\%$), CRS-sel összefüggő jelek vagy tünetek közé tartozott a láz (81%), a hypotensio (28%), az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT) (12%) és a hypoxia (10%). A monitorozásra és kezelésre vonatkozó ajánlásokat lásd a 4.4 pontban.

Neurológiai toxicitás

Neurológiai toxicitás a betegek 23%-ánál fordult elő (n=89). A betegek 5%-ánál (n=21) volt 3. fokozatú vagy 4. fokozatú neurológiai toxicitás, és a betegek 1%-ánál (n=3) volt 5. fokozatú neurológiai toxicitás (egy ICANS miatt, egy zajló parkinsonismus által kísért neurológiai toxicitás miatt és egy encephalopathia miatt). Emellett tizenegy betegnél történt halálos kimenetel, a halál bekövetkezének időpontjában is fennálló neurológiai toxicitással; nyolc haláleset történt fertőzés miatt (beleértve két olyan halálesetet is, akinél parkinsonismusra utaló jelek és tünetek voltak, amint az alább ismertetésre kerül) és egy-egy haláleset történt légzési elégtelenség, szív- és légzésleállás és intraparenchymalis vérzés miatt. A monitorozásra és kezelésre vonatkozó ajánlásokat lásd a 4.4 pontban.

Immuneffektorsejtes neurotoxiciási szindróma

A vizsgálatok összesítésében (n = 396) az ICANS a betegek 11%-ánál (n=45) fordult elő, és 2%-nál (n=7) volt 3. vagy 4. fokozatú, valamint <1%-nál (n = 1) 5. fokozatú. A tünetek közé tartozott az aphasia, a lassú beszéd, a dysgraphia, az encephalopathia, a csökkent tudatszint és a zavart állapot. A CARVYKTI infúziótól az ICANS első megjelenéséig eltelt medián időtartam 8 nap volt (tartomány: 2–15 nap, kivéve egy beteget, akinél az első megjelenés a 26. napon volt), és a medián időtartam 3 nap volt (tartomány: 1–29 nap, kivéve egy beteget, akinél halálos kimenetel következett be a 40. napon).

Mozgást érintő és neurokognitív toxicitás, parkinsonismus okozta jelekkel és tünetekkel

A vizsgálatok összesítésében (n = 396) bármilyen neurotoxiciást észlelő 89 beteg közül kilenc férfi betegnek volt a parkinsonismus okozta többféle jellel és tünettől kísért neurológiai toxicitása, ami nem ICANS volt. A parkinsonismus maximális toxicitási fokozata: 1. fokozatú (n = 1), 2. fokozatú (n = 2), 3. fokozatú (n = 6) volt. A CARVYKTI infúzió beadásától a parkinsonismus megjelenéséig eltelt medián időtartam 38,0 nap volt (tartomány: 14–914 nap). Egy beteg (3. fokozatú) halt meg neurológiai toxicitás miatt, zajló parkinsonismus mellett, 247 nappal a CARVYKTI beadása után, és két beteg (2. fokozatú és 3. fokozatú) halt meg fertőzés miatt zajló parkinsonismus mellett, 162 és 119 nappal a CARVYKTI beadása után. Egy beteg (3. fokozatú) felgyógyult. A fennmaradó 5 betegnél a parkinsonismus tünetei akár 996 nappal a CARVYKTI beadása után is fennmaradtak. Mind a 9 beteg anamnézisében szerepelt korábbi CRS (n = 1 1. fokozatú; n = 6 2. fokozatú; n = 1 3. fokozatú; n = 1 4. fokozatú), miközben a 9 beteg közül 6-nál volt korábban ICANS (n = 5 1. fokozatú, n = 1 3. fokozatú).

Guillain–Barré-szindróma

A vizsgálatok összesítésében (n = 396) egy betegnél számoltak be Guillain–Barré-szindrómáról a CARVYKTI-kezelés után. Noha a GBS tünetei a szteroid- és IVIG-kezelés után javultak, a beteg a CARVYKTI beadása után 139 nappal gastroenteritist követő encephalopathia következtében meghalt, a GBS fennálló tünetei mellett.

Perifériás neuropathia

A vizsgálatok összesítésében (n = 396) 27 betegnél alakult ki perifériás neuropathia, ami szenzoros, motoros vagy szenzomotoros neuropathia formájában jelentkezett. A tünetek megjelenéséig eltelt medián időtartam 57 nap volt (tartomány: 1–914 nap), és a perifériás neuropathia medián időtartama

140 nap volt (tartomány: 1–766 nap), beleértve azokat is, akiknél zajló neuropathia állt fenn. Ebből a 27 betegből 5-nél tapasztaltak 3. vagy 4. fokozatú perifériás neuropathiát (ami a beszámolók szerint 1 betegnél megszűnt kezelés nélkül, és fennmaradt a másik 4 betegnél, beleértve azt az egy beteget is, akinél dexametazon-kezelés után javult). A fennmaradó 22, ≤ 2 . fokozatú perifériás neuropathiában szenvedő betegből 6 betegnél a perifériás neuropathia kezelés nélküli megszűnéséről számoltak be, illetve 2 betegnél a duloxetin-kezelést követő megszűnéséről, míg a további 10 betegnél fennmaradt a perifériás neuropathia állapota.

Agyidegbénulás

A vizsgálatok összesítésében (n = 396) 27 betegnél észleltek agyidegbénulást. A megjelenésig eltelt medián időtartam 22 nap volt (tartomány: 17–101 nap) a CARVYKTI infúzió után, és a gyógyulásig eltelt medián időtartam 56 nap volt (tartomány: 1–209 nap) a tünetek megjelenését követően.

Tartós és recidív cytopeniák

Azon cytopeniák, amelyek az adagolást követő 1. napon 3. vagy 4. fokozatúak voltak, és nem enyhültek 2. vagy alacsonyabb fokozatúra 30 nappal a CARVYKTI infúzió beadása után, a következők voltak: thrombocytopenia (33%), neutropenia (29%), lymphopenia (25%) és anaemia (3%). A CARVYKTI alkalmazása után 60 nappal a betegek 23%-ánál jelent meg 3. vagy 4. fokozatú lymphopenia, 21%-ánál jelent meg 3. vagy 4. fokozatú neutropenia, 7%-ánál jelent meg 3. vagy 4. fokozatú anaemia és 4%-ánál jelent meg 3. vagy 4. fokozatú thrombocytopenia a 3. vagy 4. fokozatú cytopeniájuk kezdeti javulása után.

Az 5. táblázat felsorolja az adagolás után kialakuló, sorrendben a 30. npra vagy a 60. npra 2. vagy alacsonyabb fokozatúvá nem enyhülő, 3. fokozatú vagy 4. fokozatú cytopeniák incidenciáját.

5. táblázat: A tartós és recidív cytopeniák incidenciája a CARVYKTI-kezelés után (N=396)

	3/4. fokozatú cytopenia (%) az adagolást követő 1. napon	Kezdeti 3/4. fokozatú cytopenia (%), ami nem javult^a ≤ 2. fokozatúvá a 30. npra	Kezdeti 3/4. fokozatú cytopenia (%), ami nem javult^a ≤ 2. fokozatúvá a 60. npra	3/4. fokozatú cytopenia megjelenése (%) a 60. nap után (a 3/4. fokozatú kezdeti javulása^a után)
Thrombocytopenia	191 (48%)	132 (33%)	76 (19%)	14 (4%)
Neutropenia	381 (96%)	114 (29%)	44 (11%)	81 (21%)
Lymphopenia	391 (99%)	98 (25%)	46 (12%)	90 (23%)
Anaemia	180 (46%)	11 (3%)	12 (3%)	26 (7%)

^a Egy naptári napon a legrosszabb toxicitási fokozatú laboratóriumi eredményt alkalmazzák. A javulás definíciója: 2, egymást követő ≤ 2 . fokozatú eredménynek kell lennie különböző napokon, ha a lábadozási időszak ≤ 10 nap.

Megjegyzések: Az analízis az MMY2001 és MMY2003 vizsgálat esetén az 1. nap és a 100. nap között értékelt laboratóriumi eredményeket, az MMY3002 vizsgálat esetén az 1. nap és a 112. nap közötti eredményeket, vagy az 1. nap és az újonnan bevezetett kezelés elkezdése között értékelt eredményeket tartalmazza (amelyik időpont előbb bekövetkezik).

Thrombocytopenia: 3/4. fokozatú – Thrombocytaszám $< 50\,000$ sejt/ μ l.

Neutropenia: 3/4. fokozatú – Neutrophilszám < 1000 sejt/ μ l.

Lymphopenia: 3/4. fokozatú – Lymphocytaszám $< 0,5 \times 10^9$ sejt/l.

Anaemia: 3. fokozatú – hemoglobinszám < 8 g/dl. Az NCI-CTCAE 5. verzió a 4. fokozatú anaemiát nem definiálja laboratóriumi értékkel.

A százalékarányok a kezelt betegek számán alapulnak.

Súlyos fertőzések

Fertőzések a betegek 52%-ánál (n = 206) fordultak elő; a betegek 17%-ánál (n = 66) fordultak elő 3. fokozatú vagy 4. fokozatú fertőzések, és a betegek 4%-ánál (n = 17) fordultak elő halálos kimenetelű fertőzések (COVID-19 pneumonia, pneumonia, sepsis, *Clostridium difficile* okozta colitis, septicus shock, bronchopulmonalis aspergillosis, *Pseudomonas* okozta sepsis, neutropeniás sepsis és tüdőgályog). A leggyakrabban jelentett ($\geq 2\%$), 3. vagy magasabb fokozatú fertőzés a pneumonia, a COVID-19 pneumonia és a sepsis volt. Lázás neutropeniát a betegek 6%-ánál figyeltek meg, és 2%-uknál tapasztaltak súlyos lázas neutropeniát.

A monitorozásra és kezelésre vonatkozó ajánlásokat lásd a 4.4 pontban.

Hypogammaglobulinaemia

A vizsgálatok összesítésében (n = 396) hypogammaglobulinaemia a betegek 30%-ánál fordult elő, és a betegek 5%-ánál észleltek 3. fokozatú hypogammaglobulinaemiát. A laboratóriumi IgG-szintek a CARVYKTI-vel kezelt betegek 91%-ánál (359/396) estek 500 mg/dl alá az infúzió beadása után. A hypogammaglobulinaemia, akár mint mellékhatás, akár mint 500 mg/dl alatti laboratóriumi IgG-szint, a betegek 92%-ánál (363/396) fordult elő az infúzió beadása után. A betegek 53%-a kapott IVIG-et a CARVYKTI után, vagy egy mellékhatás miatt, vagy profilaxis céljából. A monitorozásra és kezelésre vonatkozó ajánlásokat lásd a 4.4 pontban.

Immunogenitás

A CARVYKTI immunogenitását a CARVYKTI elleni kötő antitesteket kimutató, validált teszt alkalmazásával értékelték az adagolás előtt, és az infúzió beadása után több időpontban. A vizsgálatok összesítésében (n=363) a megfelelő mintákkal rendelkező betegek 23%-ánál volt a kezelés következtében kialakult anti-CAR antitesteket kimutató vizsgálat pozitív. Nem volt nyilvánvaló bizonyíték arra, hogy az észlelt anti-CAR antitesteknek hatása lenne a CARVYKTI kezdeti expanziójának és perzisztenciájának kinetikájára, a hatásosságra vagy a biztonságosságra.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nincsenek a CARVYKTI-vel történt túlادagolás jeleire vagy szövödményeire vonatkozó adatok.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, ATC-kód: L01XL05

Hatásmechanizmus

A CARVYKTI egy BCMA elleni, genetikailag módosított, autológ T-sejtes immunterápia, melyben egy beteg saját T-sejtjeinek újraprogramozása történik egy olyan kiméra antigénreceptort (CAR) kódoló transzgénnel, ami azonosítja és eliminálja a BCMA-t expresszáló sejteket. A BCMA elsősorban a malignus myeloma multiplex B-sejt-vonal sejteinek felszínén, valamint a késői stádiumú B-sejtek és plazmasejtek felszínén expresszálódik. A CARVYKTI CAR-protein két, BCMA-t célzó, egydoménos antitestből – amelyet úgy terveztek meg, hogy nagy affinitással rendelkezzenek a humán BCMA-val szemben –, egy 4-1BB kostimulátoros doménból és egy CD3-zéta (CD3ζ) szignalizációs citoplazmatikus doménból áll. A BCMA-t expresszáló sejtekhez történő kötődéskor a CAR elősegíti a T-sejt-aktivációt, expanziót és a célsejtek eliminációját.

Farmakodinámiás hatások

In vitro együttes sejtenyészetes kísérletek igazolták, hogy a ciltakabtagen autoleucel által mediált citotoxicitás és citokinfelszabadulás (interferon-gamma, [IFN-γ], tumor necrosis faktor alfa [TNF-α], interleukin [IL]-2) BCMA-dependens volt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

CARTITUDE-1 (MMY2001 vizsgálat)

Az MMY2001 vizsgálat egy nyílt elrendezésű, egykaros, multicentrikus Ib/II. fázisú vizsgálat volt, ami a CARVYKTI hatásosságát és biztonságosságát értékelt a relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő, olyan felnőtt betegeknél, akik korábban legalább 3 vonal myeloma elleni

kezelést kaptak, köztük egy proteaszóma-inhibítort, egy immunmodulátor szert és egy anti-CD38 antitestet, és akiknél a betegség e mellett vagy az utolsó terápiás rendet követő 12 hónapban progrediált. Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknél ismert aktív, jelentős központi idegrendszeri betegség – beleértve a központi idegrendszert érintő myeloma multiplexet is – állt fenn vagy anamnézisében ilyen szerepelt; akik korábban más anti-BCMA-kezelést kaptak; akiknél allogén őssejt-transzplantációt végeztek az apheresis előtt 6 hónapon belül, vagy folyamatban lévő immunszuppresszív kezelésben részesültek; akiknél a kreatinin-clearance <40 ml/perc volt; akiknél az abszolút lymphocytakoncentráció <300/μl volt; akiknél a hepaticus transzaminázok szintje a normál érték felső határának 3-szorosát meghaladta; akiknél a szív ejekciós frakció értéke <45% volt; illetve akik aktív súlyos fertőzésben szenvedtek.

Összesen 113 beteg esett át leukapheresisen. A CARVYKTI-t az összes betegnek legyártották. Tizenhat beteget nem kezeltek CARVYKTI-vel (n = 12 leukapheresis után és n = 4 lymphodeplációs kezelés után), vagy mert a beteg visszavonta a bejegyzését (n = 5), vagy progresszív betegség lépett fel (n = 2), illetve a beteg elhalálozott (n = 9).

A 97 kezelt betegnél a leukapheresissel nyert anyagnak a gyártó üzemből történő átvételét követő naptól az infúzió beadására alkalmas gyógyszerkészítmény gyártási tételének felszabadításáig eltelt medián időtartam 29 nap volt (tartomány: 23–64 nap), és az első leukapheresistől a CARVYKTI infúzióig eltelt medián időtartam 47 nap volt (tartomány: 41–67 nap).

A leukapheresist követően és a CARVYKTI beadása előtt 97 beteg közül 73 (75%) kapott áthidaló terápiát. Áthidaló terápiaként leggyakrabban (a betegek $\geq 20\%$ -ánál) alkalmazott szerek közé tartozott a dexametazon: 62 beteg (63,9%), bortezomib: 26 beteg (26,8%), ciklofoszfamid: 22 beteg (22,7%), és pomalidomid: 21 beteg (21,6%).

A CARVYKTI-t egyszeri intravénás infúzióként a lymphodeplációs kemoterápia (300 mg/m² ciklofoszfamid naponta intravénásan és 30 mg/m² fludarabin naponta intravénásan, 3 napig) elkezdése után 5–7 nappal adták. Kilencvenhét beteg kapott CARVYKTI-t 0,71 × 10⁶ CAR-pozitív, életképes T-sejt/ttkg medián dózisban (tartomány: 0,51–0,95 × 10⁶ sejt/ttkg). Minden beteget felvettek kórházba a CARVYKTI infúzió beadásához és még legalább további 10 napig bent tartották.

6. táblázat: A betegek demográfiai és kiindulási jellemzőinek összefoglalása

	Összes kezelt beteg (N=97)	Összes leukapheresisen átesett beteg (N=113)
Analízisbe bevont betegek		
Életkor (év)		
Kategória, n (%)		
<65	62 (64)	70 (62)
65–75	27 (28)	34 (30)
>75	8 (8)	9 (8)
Medián (tartomány)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)
Nem		
Férfiak, n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Nők, n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Rassz		
Amerikai vagy alaszakai őslakos	1 (1)	1 (1)
Ázsiai	1 (1)	1 (1)
Fekete bőrű vagy afro-amerikai	17 (17,5)	17 (15)
Hawaii vagy más Csendes-óceáni sziget őslakosa	1 (1)	1 (1)
Fehér bőrű	69 (71)	83 (73,5)
Többféle	0	0
Nem jelentették	8 (8)	10 (9)

ECOG pontszám az infúzió előtt, n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
ISS stádiumbeosztás a vizsgálat megkezdésekor, n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
Kreatinin-clearance/eGFR (MDRD) (ml/perc/1,73 m²)	88,44 (41,8;	73,61 (36,2;
Medián (tartomány)	242,9)	177,8)
A myeloma multiplex első diagnózisától a beválogatásig eltelt idő (év)		
Medián (tartomány)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
Extramedulláris plazmocytomák jelenléte, n (%)		
Igen	13 (13)	NA ^a
Nem	84 (87)	NA ^a
Citogenetikai kockázat a vizsgálat megkezdésekor, n (%)		
Standard kockázat	68 (70)	70 (62)
Magas kockázat	23 (24)	28 (25)
Del17p	19 (20)	22 (19,5)
T(4;14)	3 (3)	5 (4)
T(14;16)	2 (2)	3 (3)
Nem ismert	6 (6)	15 (13)
Tumor BCMA expresszió (%)		
Medián (tartomány)	80 (20; 98)	80 (20; 98)
A myeloma multiplex miatti korábbi kezelési vonalak száma		
Medián (tartomány)	6 (3,18)	5 (3, 18)
Korábbi PI+IMiD+anti-CD38 antitest-kezelés n (%)	97 (100)	113 (100)
Korábbi autológ őssejt-transzplantáció n (%)	87 (90)	99 (88)
Korábbi allogén őssejt-transzplantáció n (%)	8 (8)	8 (7)
Refrakter a korábbi kezelés során bármikor n (%)	97 (100)	113 (100)
Refrakter a PI+IMiD+anti-CD38 antitest-kezelésre n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Refrakter a korábbi terápia utolsó vonalára n (%)	96 (99)	112 (99)

ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; ISS = *International Staging System*; PI = Proteaszóma-inhibitor; ImiD (*Immunomodulatory drug*) = Immunomodulátor gyógyszer; SCT (*stem cell transplant*) = Őssejt-transzplantáció; NA (*not applicable*) = nem értelmezhető.

^a A plazmocytomákat a lymphodeplécióig nem értékelték.

A hatásossági eredmények a teljes terápiásválasz-arányon alapultak, amit egy független felülvizsgáló bizottság értékelése határozott meg, az IMWG (*International Myeloma Working Group*) kritériumai alapján (lásd 7. táblázat).

7. táblázat: Az MMY2001 vizsgálat hatásossági eredményei

	Összes kezelt (N=97)	Összes leukapheresisen átesett (N=113)
Analízisbe bevont betegek		
Teljes terápiás válaszarány (sCR^a+VGPR+PR) n (%)	95 (97,9)	95 (84,1)
95%-os CI (%)	(92,7; 99,7)	(76,0; 90,3)
Szigorúan vett teljes terápiás válasz (<i>stringent complete response, sCR</i>) ^a n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
Nagyon jó részleges terápiás válasz (<i>very good partial response, VGPR</i>), n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)

Részleges terápiás válasz (<i>partial response</i> , PR), n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
A terápiás válasz időtartama (<i>duration of response</i>, DOR) (hónap)^b Medián (95%-os CI)	NE (28,3; NE)	-
DOR, ha a legjobb terápiás válasz az sCR ^a (hónap) Medián (95%-os CI)	NE (28,3; NE)	-
A terápiás válaszig eltelt idő (hónap) Medián (tartomány)	0,95 (0,9; 10,7)	-
MRD-negativitási arány n (%)^c 95%-os CI (%)	56 (57,7) (47,3; 67,7)	56 (49,6) (40,0; 59,1)
MRD-negatív betegek, sCR-rel, n (%) ^c 95%-os CI (%)	42 (43,3) (33,3; 53,7)	42 (37,2) (28,3; 46,8)

CI=konfidenciaintervallum; MRD (*Minimal Residual Disease*) = minimális reziduális betegség; NE (*not estimable*) = nem becsülhető

Megjegyzések: 28 hónapos medián követési időtartam alapján

^a Az összes teljes terápiás válasz szigorú CR volt.

^b A becsült DOR-arány 60,3% (95%-os CI: 49,6%; 69,5%) volt 24 hónapnál és 51,2% (95%-os CI: 39,0%; 62,1%) 30 hónapnál.

^c Csak a CR/sCR elérését követő 3 hónapon belüli, a halál / progresszióig / rákövetkező kezelésig (kizárólag) elvégzett MRD értékelést (10^{-5} vizsgálati küszöbérték) vették figyelembe. Az összes teljes terápiás válasz szigorú CR volt. Az MRD-negativitási arány [(%) 95%-os CI] az értékelhető betegeknél (n=61) 91,8% volt (81,9%, 97,3%).

CARTITUDE-4 (MMY3002 vizsgálat)

Az MMY3002 egy III. fázisú randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus, a CARVYKTI hatásosságát relabáló és lenalidomidra refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeknél (akik korábban legalább 1 vonal kezelést kaptak, köztük egy proteaszóma-inhibítort és egy immunmodulátor szert) értékelő vizsgálat. Összesen 419 beteget randomizáltak vagy egy sorrendben apheresist, áthidaló terápiát, lymphodepleciót és CARVYKTI-t tartalmazó kezelésre (n = 208) vagy a bevett terápiás gyakorlatnak megfelelő kezelésre, amelybe beletartozott az orvos választása szerint a daratumumab, pomalidomid és dexametazon vagy bortezomib, pomalidomid és dexametazon (n = 211).

Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknél ismert aktív, vagy a korábbi anamnézisben szereplő központi idegrendszeri érintettség volt, akiknél a myeloma multiplex okozta meningealis érintettség klinikai jeleit észlelték, akiknek az anamnézisében Parkinson-kór vagy egyéb neurodegeneratív kórkép szerepelt, akik korábban másféle, bármilyen célpontra irányuló anti-BMCA-kezelést vagy CAR-T-sejt terápiát kaptak, akiknél allogén őssejt-transzplantációt végeztek az apheresist megelőző 6 hónapban, akiknél folyamatban volt immunszuppresszánsokkal végzett kezelés, vagy akiknél autológ őssejt-transzplantációt végeztek az apheresist megelőző 12 héten belül.

A randomizált 419 beteg közül (208-at CARVYKTI-re és 211-et a bevett terápiás gyakorlatnak megfelelő kezelésre) 57% volt férfi, 75% volt fehér bőrű, 3% volt fekete bőrű vagy afro-amerikai és 7% volt spanyolajkú vagy latinó. A betegek medián életkora 61 év volt (tartomány: 28–80 év). A betegek korábban 2 (medián érték, tartomány: 1–3) vonal kezelést kaptak, és a betegek 85%-a kapott korábban autológ őssejt-transzplantációt. A betegek 99%-a refrakter volt a korábbi, utolsó kezelési vonalra. Negyvennyolc százalék volt refrakter egy proteaszóma-inhibitorra (PI), és 100% volt refrakter egy immunmodulátor szerre.

Mind a 208, CARVYKTI-karra randomizált beteg apheresisben részesült. Az apheresist követően és a CARVYKTI adása előtt mind a 208, randomizált beteg protokollban meghatározott áthidaló terápiát kapott (a bevett terápiás gyakorlatnak megfelelő kezelés). Ebből a 208 betegből 12 nem kapott CARVYKTI-t progresszív betegség következtében (n = 10) vagy elhalálozás miatt (n = 2), és 20 betegsége progrediált a CARVYKTI infúzió előtt, de következő kezelésként megkaphatták a CARVYKTI-t.

A vizsgálati kezelésként CARVYKTI-t kapó 176 betegnél az apheresissel nyert anyagnak a gyártó üzemből történő átvételét követő naptól az infúzió beadására alkalmas készítmény gyártási tételének

felszabadításáig eltelt medián időtartam 44 nap volt (tartomány: 25–127 nap), és az első apheresistól a CARVYKTI infúzióig eltelt medián időtartam 79 nap volt (tartomány: 45–246 nap).

A CARVYKTI-t egyszeri intravénás infúzióként a lymphodeplációs kemoterápia (300 mg/m² ciklofoszamid naponta, intravénásan és 30 mg/m² fludarabin naponta, intravénásan, 3 napig) elkezdése után 5–7 nappal adták, 0,71×10⁶ CAR-pozitív, életképes T-sejt/ttkg medián dózisban (tartomány: 0,39–1,07×10⁶ sejt/ttkg).

Az elsődleges hatásossági mutató a progressziómentes túlélés (*progression-free survival*, PFS) volt, amit az *intent-to-treat* (beválasztás szerinti) analízishalmaz alapján elemezték (8. táblázat és 1. ábra). 15,9 hónap medián követési idő után a medián PFS 11,8 hónap volt (95%-os CI: 9,7; 13,8) a bevett terápiás gyakorlatnak megfelelő kezelési kar, és nem becsülhető (NE) (95%-os CI: 22,8; NE) volt a CARVYKTI-kar esetén (relatív házárd: 0,26 [95%-os CI: 0,18; 0,38]). A becsült PFS arány a 12. hónapban 75,9% (95%-os CI: 69,4%; 81,1%) volt a CARVYKTI-karon és 48,6% (95%-os CI: 41,5%; 55,3%) volt a bevett terápiás gyakorlatnak megfelelő kezelési karon. A CARVYKTI-karon a terápiás válasz időtartamának (DOR) becsült medián értéke nem került elérésre. A bevett terápiás gyakorlatnak megfelelő kezelési karon a becsült medián DOR 16,6 hónap volt (95%-os CI: 12,9; NE). 15,9 hónap medián követési idő után a medián teljes túlélés (*overall survival*, OS) nem volt becsülhető (NE) (95%-os CI: NE; NE) a CARVYKTI-kar esetén, a bevett terápiás gyakorlatnak megfelelő kezelési karnál ez az érték 26,7 hónap volt (95%-os CI: 22,5; NE) (relatív házárd: 0,78 [95%-os CI: 0,50; 1,20]; p-érték = 0,2551). A 28,7 hónap medián követési idő után kapott frissített OS eredményeket a 8. táblázat, valamint a 2. ábra mutatja be.

8. táblázat: Az MMY3002 vizsgálat hatásossági eredményei (beválasztás szerinti analízishalmaz)

	CARVYKTI (N = 208)	A bevett terápiás gyakorlatnak megfelelő kezelés (N = 211)
Progressziómentes túlélés^a		
Események száma, n (%)	65 (31,3)	122 (57,8)
Medián, hónap [95%-os CI] ^b	NE [22,8; NE]	11,8 [9,7; 13,8]
Relatív házárd [95%-os CI] ^c	0,26 [0,18; 0,38]	
p-érték ^d	< 0,0001	
Komplett remisszió vagy annál jobb terápiás válasz aránya^a, % [95%-os CI]	73,1 [66,5; 79,0]	21,8 [16,4; 28,0]
p-érték ^e	< 0,0001	
Teljes terápiás válaszarány (<i>overall response rate</i>, ORR)^a, % [95%-os CI]	84,6 [79,0; 89,2]	67,3 [60,5; 73,6]
p-érték ^e	< 0,0001	
Összesített MRD-negativitási arány, % [95%-os CI]	60,6 [53,6; 67,3]	15,6 [11,0; 21,3]
p-érték ^f	< 0,0001	
Teljes túlélés (<i>overall survival</i>, OS)		
Események száma, n (%)	48 (23,1)	77 (36,5)
Medián, hónap [95%-os CI] ^b	NE [NE; NE]	NE [34,0; NE]
Relatív házárd [95%-os CI] ^g	0,57 [0,40; 0,83]	

NE (*not estimable*) = nem becsülhető; CI = konfidencia intervallum; MRD (*minimal residual disease*) = minimális reziduális betegség

Megjegyzések: a PFS, a terápiás válaszarány és az MRD-negativitási arány meghatározása egy 15,9 hónapos medián követési időtartam alapján történt. A teljes túlélés meghatározása egy 28,7 hónapos medián követési időtartam alapján történt.

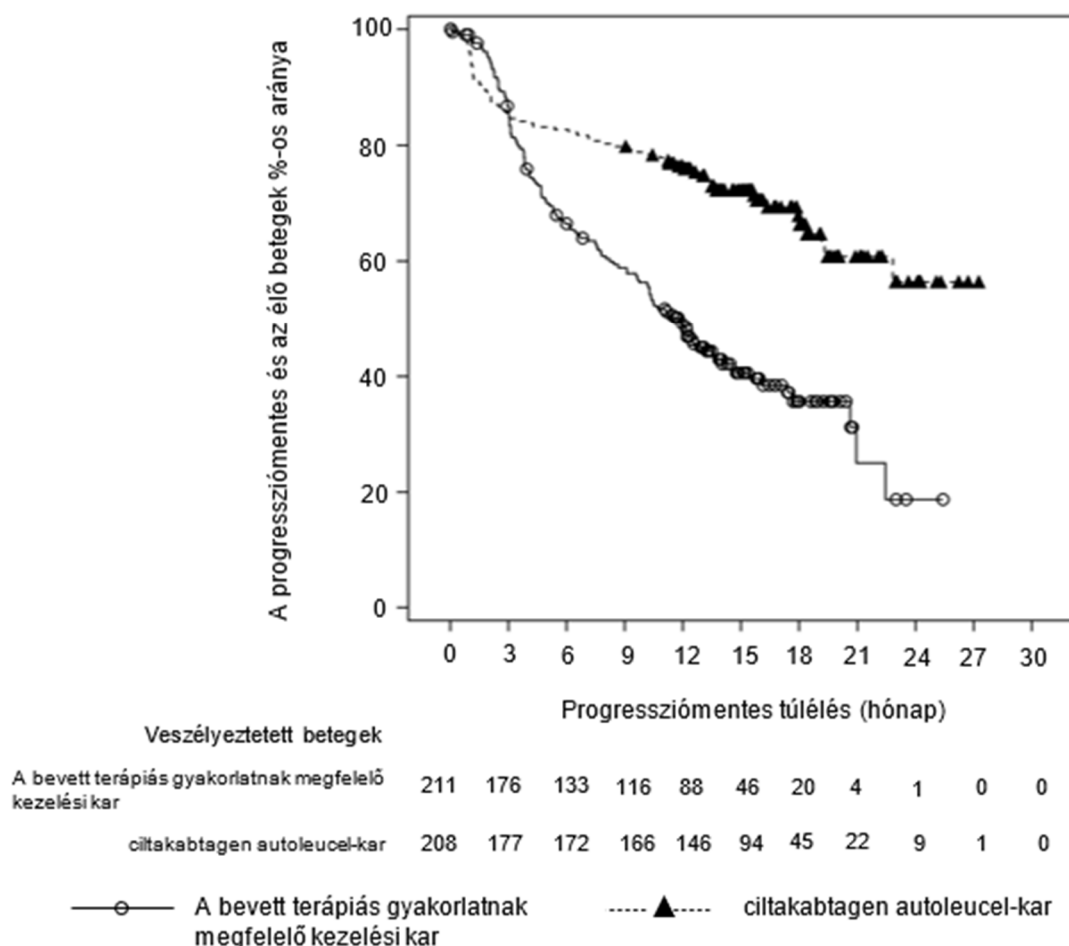
^a Az *International Myeloma Working Group* (IMWG) konszenzusa alapján, számítógépes algoritmussal értékelve.

^b Kaplan–Meier-féle becslés

^c Stratifikált Cox-féle arányos házárd modell alapján, kizárólag olyan PFS eseményeket beleértve, amelyek több mint 8 héttel a randomizáció után fordultak elő. Az <1 relatív házárd a CARVYKTI-kar előnyét jelzi. Az összes stratifikált analízis esetén a stratifikálás a vizsgálatot vezető választásán (PvD vagy DPd), az ISS stádiumbeosztáson (I, II, III) és a korábbi kezelési vonalak számán (1 vs. 2 vagy 3) alapult, a randomizáció szerint.

- ^d Stratifikált, súlyozott lograng-próba (a lograng statisztikában a randomizációt követő első 8 hétben a súlyozási tényező 0, azt követően 1).
- ^e Stratifikált Cochran–Mantel–Haenszel-féle kí-négyzet próba
- ^f Fisher-féle egzakt próba
- ^g Stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell alapján. Az <1 relatív kockázati tényező a CARVYKTI-kar előnyét jelzi.

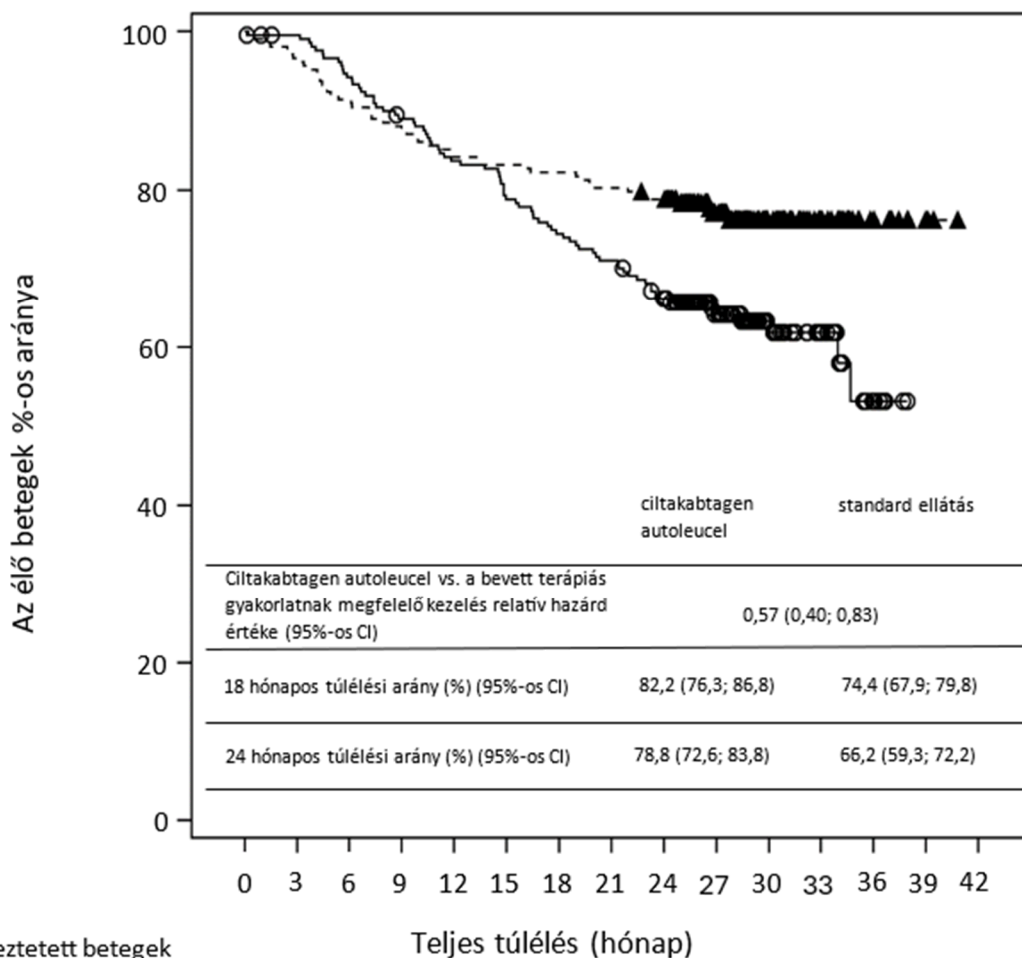
1. ábra: A PFS Kaplan–Meier-féle görbéje az MMY3002 vizsgálatban (beválasztás szerinti analízishalmaz)



Megjegyzés: A beválasztás szerinti analízishalmaz azokból a betegekből állt, akiket randomizáltak a vizsgálatban.

A vizsgálati kezelésként CARVYKTI-t kapó 176 betegnél a progressziómentes túlélés (PFS) mediánja nem volt megbecsülhető (95%-os CI: nem becsülhető, nem becsülhető), a 12 hónapos PFS-arány 89,7% volt. A teljes terápiás válaszarány (ORR) ezeknél a betegeknél 99,4% volt (95%-os CI: 96,9%; 100,0%). A CR/sCR arány 86,4% volt (95%-os CI: 80,4%; 91,1%).

2. ábra: Az OS Kaplan–Meier-féle görbéje az MMY3002 vizsgálatban (beválasztás szerinti analízishalmaz)



Veszélyeztetett betegek	Teljes túlélés (hónap)														
A bevett terápiás gyakorlatnak megfelelő kezelési kar	211	207	196	184	173	163	154	147	134	85	44	23	7	0	0
ciltakabtagen autoleucel-kar	208	201	190	183	175	173	171	167	163	109	58	31	12	3	0

○ A bevett terápiás gyakorlatnak megfelelő kezelési kar
 ▲ ciltakabtagen autoleucel-kar

Megjegyzés: A beválasztás szerinti analízishalmaz azokból a betegekből állt, akiket randomizáltak a vizsgálatban. A teljes túlélés meghatározása egy 28,7 hónapos medián követési időtartam alapján történt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a CARVYKTI vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől myeloma multiplexben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A CARVYKTI farmakokinetikai tulajdonságait 97, relabáló vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő, egyetlen CARVYKTI infúziót $0,71 \times 10^6$ CAR-pozitív, életképes T-sejt/ttkg medián dózisban (tartomány: $0,51 \times 10^6 - 0,95 \times 10^6$ sejt/ttkg) kapó felnőtt betegnél értékelték az MMY2001 vizsgálatban.

Egyszeri infúzió beadása után a CARVYKTI kezdeti expanziós fázist mutatott, amit egy gyors csökkenés, majd egy lassabb csökkenés követett. Ugyanakkor magas, egyének közötti variabilitást figyeltek meg.

9. táblázat: A CARVYKTI farmakokinetikai paraméterei a myeloma multiplexben szenvedő betegeknél

Paraméter	A statisztikai jellemzők összefoglalása	N = 97
C_{max} (kópia/ μ g genom DNS)	Átlag (SD), n	48 692 (27 174), 97
t_{max} (nap)	Medián (tartomány), n	12,71 (8,73–329,77), 97
AUC _{0-28. nap} (kópia*nap/ μ g genom DNS)	Átlag (SD), n	504 496 (385 380), 97
AUC _{0-utolsó} (kópia*nap/ μ g genom DNS)	Átlag (SD), n	1 098 030 (1 387 010), 97
AUC _{0-6. hónap} (kópia*nap/ μ g genom DNS)	Átlag (SD), n	1 033 373 (1 355 394), 96
$t_{1/2}$ (nap)	Átlag (SD), n	23,5 (24,2), 42
$t_{utolsó}$ (nap)	Medián (tartomány), n	125,90 (20,04–702,12), 97

A sejtexpanzió után a CARVYKTI perzisztáló fázisát figyelték meg minden betegnél. Az analízis időpontjában (n = 65) a CAR transzgén perifériás vérszint adagolás előtti, kiindulási szintre történő visszatérésének medián időtartama megközelítőleg 100 nap volt (tartomány: 28–365 nap) az infúzió beadása után. A CARVYKTI farmakokinetikáját 176, lenalidomidra refrakter myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegnél értékelték az MMY3002 vizsgálatban, és az általánosságban összhangban volt az MMY2001 vizsgálatban kapott eredményekkel.

A csontvelőben kimutatható CARVYKTI-expozíció a CARVYKTI szisztémás keringésből a csontvelőbe történő bejutását mutatja. A vér transzgénszintjéhez hasonlóan a csontvelő transzgénszintje is idővel csökkent, és nagy egyének közötti variabilitást mutatott.

Különleges betegcsoportok

A CARVYKTI farmakokinetikai tulajdonságait (C_{max} és AUC_{0-28. nap}) nem befolyásolta az életkor (tartomány: 27–78 év, beleértve a <65 éves [n=215; 64,8%], a 65–75 éves [n=105; 31,6%] és a >75 éves [n=12; 3,6%] betegeket).

Ehhez hasonlóan, a CARVYKTI farmakokinetikai tulajdonságait (C_{max} és AUC_{0-28. nap}) nem befolyásolta a nem, a testtömeg és a rassz.

Vesekárosodás

Nem végeztek vesekárosodásban szenvedő betegeknél vizsgálatokat a CARVYKTI-vel. A CARVYKTI C_{max} - és AUC_{0-28. nap}-értéke enyhe vesekárosodásban (60 ml/perc \leq kreatinin-clearance [CrCl] <90 ml/perc) szenvedő betegeknél vagy közepesen súlyos vesekárosodásban (30 ml/perc \leq kreatinin-clearance < 60 ml/perc) szenvedő betegeknél hasonló volt a normál veseműködésű (CrCl \geq 90 ml/perc) betegekéhez.

Májkárosodás

Nem végeztek májkárosodásban szenvedő betegeknél vizsgálatokat a CARVYKTI-vel. A CARVYKTI C_{max} - és AUC_{0-28. nap}-értéke hasonló volt ez enyhe májkárosodásban [(összbilirubinszint \leq normálérték felső határa (ULN) és a glutamát-ocálacetát-transzaminázszint >ULN) vagy (ULN <összbilirubinszint \leq ULN 1,5-szerese)] szenvedő betegeknél és normál májműködésű betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A CARVYKTI módosított humán T-sejteket tartalmaz. Ezért nincs olyan reprezentatív *in vitro* teszt, illetve *ex vivo* vagy *in vivo* modell, ami pontosan értékelné a humán készítmény toxikológiai jellemzőit. Ennélfogva a gyógyszerek fejlesztése közben alkalmazott hagyományos toxikológiai vizsgálatokat nem végeztek.

Karcinogenitás és mutagenitás

Genotoxicitási és karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

A CARVYKTI gyártása alatt az autológ humán T-sejtek integrálódó lentivirális vektorral (LV) történő transzdukcióját követő inzerációs mutagenézis kialakulásának kockázatát a vektor inzerációs mintázatának vizsgálatával értékelték az infúzió előtti CARVYKTI-ban. Ezt a genom-inzerációs hely-analízist 6 myeloma multiplexben szenvedő beteg 7 mintájából, és 3 egészséges donortól származó 3 mintából gyártott CARVYKTI készítménnyel végezték el. Nem volt a fontos gének közelébe történő preferált integrációra utaló bizonyíték.

Reprodukciós toxicitás

A CARVYKTI-vel nem végeztek állatokon reprodukcióra és a fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokat.

A CARVYKTI termékenységre gyakorolt hatásait értékelő vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Cryostor CS5 (dimetil-szulfoxidot tartalmaz)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

9 hónap

Felolvasztás után: maximum 2,5 óra szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C). A CARVYKTI infúziót a kiolvasztás után azonnal be kell adni, és az infúzió beadását 2,5 órán belül be kell fejezni.

6.4 Különleges tárolási előírások

A CARVYKTI folyékony nitrogén gőzfázisában (legfeljebb –120 °C-on) tárolandó és szállítandó, és fagyasztva tartandó addig, amíg a beteg készen nem áll a kezelésre, annak érdekében, hogy életképes sejtek álljanak rendelkezésre a betegnek történő beadásra.

A kiolvasztott gyógyszerkészítményt nem szabad felrázni, visszafagyasztani vagy hűtőszekrényben tárolni.

Tartsa az infúziós zsákot az alumínium kriokazettában.

A gyógyszer kiolvasztás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése, valamint speciális eszköz a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

Zárt toldalékcsővel és két tűporttal ellátott etilén-vinil-acetát (EVA) infúziós zsák, ami vagy 30 ml (50 ml-es zsák) vagy 70 ml (250 ml-es zsák) sejtdiszperziót tartalmaz.

Minden egyes infúziós zsák egy alumínium kriokazettába van csomagolva.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A CARVYKTI-t nem szabad besugározni, mivel az irradiáció inaktíválhatja a gyógyszerkészítményt.

Óvintézkedések a gyógyszer kezelése vagy alkalmazása előtt

A CARVYKTI-t intézményen belül zárt, törésbiztos és szivárgásbiztos tartályban kell szállítani.

Ez a gyógyszer humán vérszöveteket tartalmaz. A fertőző betegségek potenciális átvitelének elkerülése érdekében az egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyű, védőruha és védőszemüveg viselése) a CARVYKTI-vel történő munkavégzés közben.

A CARVYKTI-nek mindenkor legfeljebb -120 °C -on kell maradnia, amíg a zsák tartalmát ki nem olvasztják az infúzióhoz.

A beadás előtti előkészítés

A CARVYKTI felolvasztásának és az infúzió beadásának az időzítését össze kell hangolni. Az infúzió beadásának az időpontját előre meg kell erősíteni, és a felolvasztás elkezdésének az időpontját ehhez kell igazítani, így a CARVYKTI akkor áll rendelkezésre az infúzió beadásához, amikor a beteg is készen áll rá. A gyógyszerkészítményt a felolvasztás után azonnal be kell adni, és az infúzió beadását a felolvasztástól számított 2,5 órán belül be kell fejezni!

- A CARVYKTI előkészítése előtt a beteg személyazonosságát meg kell erősíteni, hogy egyezzenek a beteg adatai a CARVYKTI kriokazettán és a gyártási tétel információs nyomtatványán lévő betegazonosítókkal. A CARVYKTI infúziós zsákot nem szabad kivenni a kriokazettából, ha a betegspecifikus címkén lévő adatok nem egyeznek az adott betegével.
- Ha a beteg személyazonossága megerősítésre került, akkor a CARVYKTI infúziós zsákot ki kell venni a kriokazettából.
- A kiolvasztás előtt és után az infúziós zsákot meg kell nézni, hogy van-e rajta az épségét sértő, bármilyen elváltozás, például szakadás vagy repedés. Ne adja be az infúziót, ha a zsák sérült, és lépjen kapcsolatba a **Janssen-Cilag International NV**-vel.

Kiolvasztás

- Az infúziós zsákot a kiolvasztás előtt be kell tenni egy lezárható műanyag zsákba.
- A CARVYKTI-t 37 °C -on ($\pm 2\text{ °C}$) kell felolvasztani, vagy vízfürdőben, vagy egy száraz kiolvasztó eszközzel, amíg az infúziós zsákban már nincs látható jég. A kiolvasztás elkezdésétől a kiolvasztás befejezéséig összesen nem telhet el több mint 15 perc.
- Az infúziós zsákot ki kell venni a lezárható műanyag zsákból, és szárazra kell törölni. Az infúziós zsák tartalmát óvatosan össze kell keverni, hogy diszpergálja a sejtes anyagból álló csomókat. Ha látható sejtes csomó marad, a zsák tartalmát továbbra is óvatosan keverni kell. A kicsi, sejtes anyagból álló csomóknak óvatos, kézzel történő keveréssel diszpergálódniuk kell. A CARVYKTI-t tilos az infúzió előtt előre átszűrni egy másik tartályba, átmosni, lecentrifugálni és/vagy új tápközegben reszuszpendálni.
- Kiolvasztást követően a gyógyszerkészítményt nem szabad visszafagyasztani vagy hűtőszekrényben tárolni.

Alkalmazás

- A CARVYKTI kizárólag egyszeri, autológ alkalmazásra való.
- Biztosítani kell, hogy az infúzió beadása előtt és a lábadozási időszak alatt tocilizumab és a sürgősségi beavatkozáshoz szükséges eszközök rendelkezésre álljanak.
- Erősítse meg a beteg személyazonosságát a CARVYKTI infúziós zsákon és a gyártási tétel információs nyomtatványán lévő betegadatokkal. Ne infundálja a CARVYKTI-t, ha a betegspecifikus címkén lévő adatok nem egyeznek az adott beteg adataival.
- Ha kiolvadt, a CARVYKTI zsák teljes tartalmát intravénás infúzióként szobahőmérsékleten (20 °C – 25 °C) 2,5 órán belül be kell adni, egy beépített szűrővel felszerelt infúziós szerelék alkalmazásával. Az infúzió beadása rendszerint kevesebb mint 60 percig tart.
- NE használjon leukodeplációs szűrőt.
- A CARVYKTI infúzió beadása alatt óvatosan keverje össze a zsák tartalmát, hogy diszpergálja a sejtes csomókat.
- Miután a készítményt tartalmazó zsák teljes tartalma infundálásra került, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval mossa át a szereléket, beleértve a beépített szűrőt is, hogy biztosítsa a gyógyszerkészítmény teljes mennyiségének beadását.

A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

A fél nem használt gyógyszert és minden, a CARVYKTI-vel érintkezésbe került anyagot (szilárd és folyékony hulladék) a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően, potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és megsemmisíteni.

Szükséges intézkedések véletlen expozíció esetén

Véletlen expozíció esetén a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveket kell követni. A munkafelületeket és azokat az anyagokat, amelyek potenciálisan érintkezettek a CARVYKTI-vel, megfelelő fertőtlenítővel dekontaminálni kell.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1648/001

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. május 25.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2024. március 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

ÉÉÉÉ/HH

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalombahozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza.
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a

biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

Ellenőrzött disztribúciós program és a tocilizumab elérhetősége

A CARVYKTI-kezeléssel járó citokinfelszabadulási szindróma (beleértve a haemophagocytás lymphohistiocytosist is) és a neurotoxicitás (beleértve az immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindrómát és egyéb neurotoxicitást is) kockázatának minimálisra történő csökkentése érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultja biztosítja, hogy azok a centrumok, amelyek kiadják a CARVYKTI-t, a jóváhagyott, ellenőrzött disztribúciós programnak megfelelő minősítéssel rendelkezzenek, azáltal, hogy:

- gondoskodik arról, hogy a kezelés helyszínén azonnal rendelkezésre álljon betegenként egy dózis tocilizumab a CARVYKTI infúzió beadása előtt. A kezelési centrumnak hozzá kell férnie a tocilizumab egy további dózisához az egyes korábbi dózisokhoz képest 8 órán belül. Kivételes esetben, amennyiben a tocilizumab nem érhető el az Európai Gyógyszerügynökség termékhiány-katalógusában feltüntetett termékhiány miatt, a forgalombahozatali engedély jogosultja biztosítja, hogy a kezelés helyszínén megfelelő alternatív intézkedések álljanak rendelkezésére a CRS kezelésére a tocilizumab helyett.

A CARVYKTI csak olyan centrumoknak adható ki, amelyek minősítéssel rendelkeznek, és csak akkor, ha a beteg kezelésében résztvevő egészségügyi szakemberek teljesítették az egészségügyi szakembereknek szóló képzési programot.

Képzési program: A CARVYKTI forgalomba hozatala előtt a forgalombahozatali engedély jogosultjának minden tagállamban jóvá kell hagyatnia a képzési anyag tartalmát és formáját az illetékes nemzeti hatósággal.

Egészségügyi szakembereknek szóló képzési program

A forgalombahozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden egyes tagállamban, ahol a CARVYKTI forgalomba kerül, az összes egészségügyi szakembernek, aki várhatóan felírja, kiadja és beadja a CARVYKTI-t, meg kell kapnia egy útmutatót, ami:

- tájékoztat a CRS-sel (beleértve a HLH-t is) és neurotoxicitással (beleértve az ICANS-t és egyéb neurotoxicitást is), illetve annak megfelelő monitorozásával, megelőzésével és kezelésével kapcsolatos ismeretekről, beleértve annak fontosságát is, hogy a beteg kezelése előtt a kezelés helyén a tocilizumabnak rendelkezésre kell állnia.
- elősegíti a betegek releváns információkkal történő tanácsadását.
- tájékoztat a CARVYKTI-vel járó súlyos mellékhatások bejelentéséről.
- tájékoztat, hogy a beteg kezelése előtt biztosítani kell, hogy a kezelés helyszínén minden beteg számára hozzáférhető legyen tocilizumab; kivételes esetben, amennyiben a tocilizumab nem érhető el az Európai Gyógyszerügynökség termékhiány-katalógusában feltüntetett termékhiány miatt, biztosítani kell, hogy a kezelés helyszínén megfelelő alternatív intézkedések álljanak rendelkezésére a CRS kezelésére.

A gyógyszerkészítmény kezelésére vonatkozó képzés:

A forgalombahozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden egészségügyi szakember és más személy, aki érintett a CARVYKTI szállításában, tárolásában, kiolvasztásában, előkészítésében vagy kezelésében, képzést kap, ami:

- tájékoztat a gyógyszerkészítmény nem megfelelő kezelése vagy előkészítése miatt a sejtek életképesség-csökkenésével – mint fontos, lehetséges kockázattal – kapcsolatos ismeretekről.
- útmutatót ad azokkal az óvintézkedésekkel kapcsolatosan, amelyeket meg kell tenni a CARVYKTI kezelése vagy beadása előtt (azaz hogy hogyan kell ellenőrizni beadás előtt a gyógyszerkészítményt, hogyan kell kiolvasztani, és hogyan kell beadni).

Betegeknek szóló képzési program

Tájékoztatja a betegeket, és elmagyarázza nekik:

- a CARVYKTI-vel járó CRS (beleértve a HLH-t is) és a neurotoxicitás (beleértve az ICANS-t és egyéb neurotoxicitást is) kockázatát, és tájékoztat az azonnali orvosi ellátást igénylő tünetekre vonatkozó ismeretekről.
- a betegeknek szóló információs kártya mindenkor hordozásának szükségességét, és azt, hogy azt át kell adni minden, ellátást (a sürgősségi ellátást is beleértve) nyújtó egészségügyi szakemberek, így az egészségügyi szakember kapcsolatba tud lépni a CAR-T-kezelést nyújtó egészségügyi szakemberrel.
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A CARVYKTI hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának további jellemzése céljából az indikációban szereplő relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő populációban, a forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a korábban ciltakabtagen autoleucellel kezelt résztvevők hosszú távú követéses vizsgálatának eredményeit.	2043. június
A CARVYKTI hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának további jellemzése céljából az indikációban szereplő relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő populációban, a forgalombahozatali engedély jogosultjának el kell végeznie és be kell nyújtania egy regiszterből származó adatokon alapuló, engedélyezést követő, megfigyeléses biztonságossági vizsgálat eredményeit.	2042. december
A CARVYKTI hosszú távú biztonságosságának további jellemzése céljából az indikációban szereplő relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő populációban, a forgalombahozatali engedély jogosultjának el kell végeznie és be kell nyújtania egy, elsődlegesen az EU régióból származó betegadatokon alapuló engedélyezést követő, biztonságossági vizsgálat eredményeit.	2042. december

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ TARTÁLY (KRIOKAZETTA)

1. A GYÓGYSZER NEVE

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ sejt diszperziós infúzió.
ciltakbtagen autoleucel (CAR+ életképes T-sejtek)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Ez a készítmény humán eredetű sejteket tartalmaz.

Anti-BCMA kiméra antigénreceptort (CAR) kódoló, lentivirális vektor felhasználásával *ex vivo* genetikailag módosított autológ humán T-sejtek.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Cryostor CS5 (dimetil-szulfoxidot tartalmaz)

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós infúzió

30 ml vagy 70 ml sejtdiszperzió zsákonként

Lásd a gyártási tétel információs nyomtatványát.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne sugarazza be!

NE használjon leukodeplációs szűrőt!

Ne rázza!

Hűtőszekrényben nem tárolható!

Megfelelően azonosítsa a recipienst és a készítményt!

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag autológ alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb –120 °C-on tárolandó és szállítandó, folyékony nitrogén gőzfázisában.
A felhasználásáig ne olvassa fel a készítményt!
Ne fagyassza vissza!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A gyógyszer humán vérsejteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszert, illetve hulladékanyagot a humán eredetű hulladékanyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1648/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Gy.sz.:
Beteg neve:
Beteg születési dátuma:
SEC:
Zsák azonosító:
Megrendelés azonosító:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem releváns.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem releváns.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INFÚZIÓS ZSÁK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ sejt diszperziós infúzió
ciltakbtagen autoleucel (CAR+ életképes T-sejtek)
Kizárólag intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Gy.sz.:
Beteg neve:
Beteg születési dátuma:
SEC:
Zsák azonosító:
Megrendelés azonosító:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

30 ml vagy 70 ml sejtdiszperzió zsákonként
Lásd a gyártási tétel információs nyomtatványát.

6. EGYÉB

Kizárólag autológ alkalmazásra.
Ellenőrizze a beteg azonosítóját!

**A GYÁRTÁSI TÉTEL MINDEN, EGYETLEN BETEGNEK SZÓLÓ SZÁLLÍTMÁNYÁHOZ
MELLÉKELT INFORMÁCIÓS NYOMTATVÁNYON FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

1. A GYÓGYSZER NEVE

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ sejt diszperziós infúzió
ciltakbtagen autoleucel (CAR+ életképes T-sejtek)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Anti-BCMA kiméra antigénreceptort (CAR) kódoló, lentivirális vektor felhasználásával *ex vivo*
genetikailag módosított autológ humán T-sejtek.
A készítmény humán eredetű sejteket tartalmaz.

**3. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE
VONATKOZTATVA, ÉS A KÉSZÍTMÉNY DÓZISA**

Gyártási szám	Zsák azonosító	Beteg testtömege (kg)	Össztérfogat (ml)	A készítmény zsákonkénti dózisa

Egy alumínium kriokazetta egy darab, külön csomagolt, steril infúziós zsákokat tartalmaz.

A céldózis $0,75 \times 10^6$ CAR-pozitív, életképes T-sejt testtömegkilogrammonként (ami nem haladhatja meg az 1×10^8 CAR-pozitív, életképes T-sejtet).

100 kg-os és kisebb testtömegű betegek: $0,5-1 \times 10^6$ CAR-pozitív, életképes T-sejt/testtömegkilogramm.

100 kg-nál nagyobb testtömegű betegek: $0,5-1 \times 10^8$ CAR-pozitív, életképes T-sejt (nem testtömeg alapján).

4. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.

5. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

**ŐRIZZE MEG EZT A DOKUMENTUMOT, ÉS ÁLLJON RENDELKEZÉSRE, AMIKOR A
CARVYKTI INFÚZIÓ BEADÁSÁRA KÉSZÜL**

Kizárólag autológ alkalmazásra.

Ne sugarazza be!

NE használjon leukodeplációs szűrőt.

Ne rázza!

Hűtőszekrényben nem tárolható!

Megfelelően azonosítsa a recipienst és a készítményt!

6. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Fagyasztva tárolandó és szállítandó (legfeljebb –120 °C-on). Tartsa az infúziós zsákokat az alumínium kriokazettában, amíg készen nem áll a kiolvasztásra és a beadásra. A kiolvasztás előtt tegye az infúziós zsákokat egy lezárható, műanyag zsákba. A kiolvasztásig ne bontsa fel a zsákokat! Ha egyszer kiolvadt, nem fagyasztható vissza!

7. LEJÁRATI IDŐ ÉS EGYÉB GYÁRTÁSITÉTEL-SPECIFIKUS INFORMÁCIÓK

Gyártó:	
Gyártási idő:	
Lejáratási idő:	ÉÉÉÉ/HHH/NN

8. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A gyógyszer humán vérszöveteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszert, illetve hulladékanyagot a humán eredetű hulladékanyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően kell megsemmisíteni.

9. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA**BETEGADATOK**

Lot:

Beteg neve:

Beteg születési dátuma:

SEC:

Megrendelés azonosító:

10. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1648/001

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ sejt diszperziós infúzió ciltakabtagen autoleucel (CAR+ életképes T-sejtek)

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi kapni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember átad Önnek egy Betegeknek szóló információs kártyát, ami fontos biztonságossági információkat tartalmaz a CARVYKTI-kezeléssel kapcsolatban. Alaposan olvassa el a tájékoztatót, és kövesse a benne lévő utasításokat!
- Mindig tartsa magánál a Betegeknek szóló információs kártyát, és mindig mutassa meg azt minden Önt kezelő orvosnak vagy egészségügyi szakembernek, vagy ha kórházba megy.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a CARVYKTI és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a CARVYKTI beadása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a CARVYKTI-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a CARVYKTI-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a CARVYKTI és milyen betegségek esetén alkalmazható?

- A CARVYKTI egy olyan típusú gyógyszer, amit „genetikailag módosított sejterápiának” neveznek, ami kifejezetten az Ön számára készült, a saját, T-sejteknek nevezett fehérvérsejtjeiből.
- A CARVYKTI-t a mielóma multiplexnek nevezett csontvelőrákban szenvedő felnőtt betegek kezelésére alkalmazzák. Akkor adják, amikor legalább egy másik kezelés nem használt.

Hogyan hat a CARVYKTI?

- A vérből nyert fehérvérsejteket egy laboratóriumban módosítják, beléjük juttatnak egy gént, amely lehetővé teszi, hogy ezek a sejtek egy kiméra antigénreceptornak (CAR) nevezett fehérjét állítsanak elő.
- A CAR hozzá tud kapcsolódni egy, a mielómasejtek felszínén lévő specifikus fehérjéhez, ami lehetővé teszi az Ön fehérvérsejtjeinek, hogy felismerjék és megtámadják a mielómasejteket.

2. Tudnivalók a CARVYKTI beadása előtt

Tilos CARVYKTI-t adni Önnek

- ha allergiás a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármelyik összetevőjére.

- ha allergiás azoknak a gyógyszereknek bármelyik összetevőjére, amiket azért fognak adni Önnek, hogy csökkentsék a vérében lévő fehérvérsejtek számát (úgynevezett limfodepleációs kezelés) a CARVYKTI-kezelés előtt (lásd még 3. pont, „Hogyan kell alkalmazni a CARVYKTI-t?”).

Ha azt gondolja, hogy allergiás (túlérzékeny) lehet, kérje kezelőorvosa tanácsát!

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mondja el kezelőorvosának, mielőtt CARVYKTI-t adnának Önnek, ha Önnél az alábbi állapotok bármelyike fennáll:

- jelenlegi vagy korábbi idegrendszeri problémák, mint például görcsrohamok, agyi érkatasztrófa (sztrók), újonnan kialakuló vagy súlyosbodó emlékezetkiesés,
- bármilyen tüdőbetegség, szívbetegség vagy vérnyomásproblémák (alacsony vagy magas vérnyomás),
- májbetegség vagy vesebetegség,
- *graft-versus-host* betegségre utaló jelek vagy tünetek. Ez akkor következik be, amikor az átültetett sejtek megtámadják az Ön szervezetét, ami olyan tüneteket okoz, mint például a bőrkiütés, a hányinger, a hányás, a hasmenés és a véres széklet.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, (vagy nem biztos benne), akkor a CARVYKTI beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Vizsgálatok és ellenőrzések

Mielőtt CARVYKTI-t adnak Önnek, kezelőorvosa:

- ellenőrizni fogja a vérképét.
- ellenőrizni fogja a tüdejét, a szívét és a vérnyomását.
- keresni fog fertőzésre utaló jeleket. Minden fertőzést kezelni fognak, mielőtt CARVYKTI-t adnak Önnek.
- ellenőrizni fogja, hogy a daganatos betegsége súlyosbodik-e.
- ellenőrizni fogja, nincs-e hepatitisz B-fertőzése, hepatitisz C-fertőzése vagy HIV-fertőzése.
- meg fogja kérdezni Öntől, hogy kapott-e védőoltást az elmúlt 6 hétben, vagy tervezi-e, hogy kap egyet a következő néhány hónapban.

A CARVYKTI-kezelés után kezelőorvosa:

- rendszeresen ellenőrizni fogja a vérképét, mert csökkenhet a vérsejtek száma és a vér egyéb alkotóinak mennyisége.

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Önnek láza, hidegrázása vagy bármilyen, fertőzésre utaló jele vagy tünete van, ha fáradtnak érzi magát, vagy véraláfutása vagy vérzése van.

Figyeljen a súlyos mellékhatásokra

Vannak súlyos mellékhatások, amelyekről azonnal be kell számolnia kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, és amelyek azonnali orvosi ellátást igényelhetnek. Lásd 4. pont, „Súlyos mellékhatások”.

Gyermekek és serdülők

A CARVYKTI-t nem szabad alkalmazni 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél, mivel a gyógyszert ennél a korcsoportnál nem vizsgálták, és nem ismert, hogy az biztonságos és hatásos-e.

Egyéb gyógyszerek és a CARVYKTI

Mielőtt CARVYKTI-t adnak Önnek, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert különösen akkor, ha Ön a következőket szedi:

- az immunrendszerét gyengítő gyógyszerek, mint például a kortikoszteroidok.

Ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a CARVYKTI hatását.

Védőoltások és a CARVYKTI

Önnek tilos bizonyos védőoltásokat, az úgynevezett élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat adni:

- az Ön szervezetét a CARVYKTI sejtek beadására felkészítő rövid kemoterápiás kezelést (úgynevezett limfodepléciós kemoterápia) megelőző 6 hétben.
- a CARVYKTI-kezelés után, miközben az immunrendszere gyógyul.

Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen védőoltást kell kapnia.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- Ennek az az oka, hogy a CARVYKTI terhes vagy szoptató nőkre gyakorolt hatása nem ismert.
- A CARVYKTI károsíthatja az Ön magzatát vagy a szoptatott gyermekét.

Ha Ön a CARVYKTI-kezelés után terhes, vagy ha úgy véli, hogy terhes lehet, azonnal beszéljen kezelőorvosával.

A kezelés elkezdése előtt terhességi tesztet kell végeznie. A CARVYKTI-t csak akkor szabad beadni, ha a teszt eredménye azt mutatja, hogy Ön nem terhes.

Ha Ön CARVYKTI-kezelést kapott, kezelőorvosával meg kell beszélnie a jövőbeni gyermekvállalással kapcsolatos terveit.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez, szerszámok használatához és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CARVYKTI mellékhatásokat okozva komolyan befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez, szerszámok használatához és gépek kezeléséhez szükséges képességeit, amelyektől Ön:

- fáradt lehet,
- egyensúlyzavarai vagy koordinációs zavarai lehetnek,
- zavartnak, gyengének érezheti magát vagy szédülhet.

Ne vezessen gépjárművet, ne használjon szerszámokat és ne kezeljen gépeket legalább 8 hétig azt követően, hogy megkapta a CARVYKTI-t, és ha ezek a tünetek visszatérnek.

A CARVYKTI dimetil-szulfoxidot (DMSO) és kanamicint tartalmaz

Ez a gyógyszer dimetil-szulfoxidot tartalmaz (a fagyasztott sejtek épségének megőrzéséhez használt anyag), és nyomokban kanamicint is tartalmazhat (ami egy aminoglikozid antibiotikum), és néha mindkettő allergiás reakciókat okozhat. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önt a lehetséges allergiás reakcióra utaló jelek tekintetében.

3. Hogyan kell alkalmazni a CARVYKTI-t?

A CARVYKTI-t mindig egy egészségügyi szakember fogja beadni Önnek egy minősített kezelési centrumban.

A CARVYKTI-t az Ön saját vérsejtjeiből állítják elő

A CARVYKTI a saját fehérvérsejtjeiből készül. A gyógyszer elkészítéséhez begyűjtik Öntől a vérsejtjeit.

- A kezelőorvosa némi vért vesz le Öntől egy vénájába bevezetett kanülön (cső) keresztül.
- Bizonyos fehérvérsejtjeit különválasztják a vértől – a megmaradó vért visszajuttatják a vénájába. Ezt az eljárást „leukaferezisnek” nevezik.
- Ez a folyamat 3–6 órán át tarthat, és előfordulhat, hogy meg kell ismételni.
- A fehérvérsejtjeit egy gyártó központba küldik, ahol módosítják azokat, hogy elkészítsék a CARVYKTI-t. Ez a folyamat megközelítőleg 4 hetet vesz igénybe.
- Miközben a CARVYKTI készül, más gyógyszereket kaphat a mielóma multiplex kezelésére. Ez azért történik, hogy ne rosszabbodjon a betegsége.

A CARVYKTI-kezelés előtt adott gyógyszerek

Néhány nappal korábban egy „limfodepleációs kezelés”-nek nevezett terápiát fog kapni, hogy felkészítsék a szervezetét a CARVYKTI beadására. Ez a kezelés csökkenti a vérben a fehérvérsejtek számát, így a CARVYKTI-ben lévő, genetikailag módosított fehérvérsejtek száma növekedhet, amikor visszaadják a szervezetébe.

30–60 perccel korábban – más gyógyszereket is adhatnak Önnek. Ezek közé tartozhatnak:

- antihisztaminok az allergiás reakció kezelésére – mint például a difenhidramin,
- lázcsillapító gyógyszerek – mint például a paracetamol.

A kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember körültekintően ellenőrizni fogja, hogy a CARVYKTI-kezelés, amit Önnek adnak, a saját fehérvérsejtjeiből készült-e.

Hogyan adják be Önnek a CARVYKTI-t?

A CARVYKTI egy egyalkalmas kezelés. Nem fognak újra ilyet adni Önnek.

- Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember a CARVYKTI-t cseppinfúzió formájában fogja adni az Ön vénájába. Ezt „intravénás infúciónak” nevezik, és rendszerint kevesebb mint 60 percig tart.

A CARVYKTI a saját fehérvérsejtjeinek egy genetikailag módosított változata.

- A CARVYKTI-vel dolgozó egészségügyi szakember megfelelő óvintézkedéseket tesz, hogy megakadályozza a fertőző betegségek átvitelének esélyét.
- A helyi irányelveket is követik, hogy megtisztítsanak vagy megsemmisítsenek minden olyan anyagot, ami érintkezésbe került a CARVYKTI-vel.

Miután megkapta a CARVYKTI-t

- Tervezzen úgy, hogy miután beadták Önnek a CARVYKTI-t, legalább 4 hétig maradjon közel a kórházhoz, ahol kezelték.
 - Legalább 14 napig minden nap vissza kell mennie a kórházba, miután megkapta a CARVYKTI-t. Erre azért van szükség, hogy kezelőorvosa ellenőrizni tudja, hogy hat-e a kezelés, és kezelje Önt, ha bármilyen mellékhatás alakulna ki. Ha Önénél súlyos mellékhatások alakulnak ki, lehet, hogy kórházban kell maradnia, amíg a mellékhatások kezelése megtörténik, és biztonságban hazamehet.
 - Ha bármelyik kontrollvizsgálatot elmulasztja, amilyen hamar csak lehet, hívja fel kezelőorvosát vagy a minősített kezelési centrumot, hogy új időpontot kérjen.
- Meg fogják kérni, hogy legalább 15 évre lépjen be egy nyilvántartó rendszerbe, hogy megfigyeljék az Ön egészségi állapotát, és jobban megismerjék a CARVYKTI hosszú távú hatásait.
- A vérben lévő CARVYKTI azt okozhatja, hogy bizonyos, kereskedelmi forgalomban kapható HIV-tesztek tévesen HIV-pozitív eredményt adnak, annak ellenére, hogy Ön HIV-negatív lehet.
- Ne adjon vért, vagy transzplantáció céljából szövetet, szövetet vagy sejteket, miután megkapta a CARVYKTI-t.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A CARVYKTI olyan mellékhatásokat okozhat, amelyek súlyosak vagy életveszélyesek lehetnek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha az alábbi, súlyos mellékhatások bármelyike jelentkezik Önénél, amelyek súlyosak és halálos kimenetelűek lehetnek.

- Egy „citokinfelszabadulási szindróma (angolul *cytokine release syndrome* – CRS)” néven ismert, súlyos immunrendszeri reakció, melynek jelei közé tartozik:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- hidegrázás, láz (38 °C vagy magasabb),
- gyors szívverés, nehézlégzés,
- alacsony vérnyomás, amelytől szédülhet vagy szédeleghet.

- Az idegrendszerére gyakorolt hatások, tünetek, amelyek napokkal vagy hetekkel az infúzió beadása után jelentkezhetnek, és kezdetben enyhék lehetnek. Ezeknek a tüneteknek némelyike az „immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma” (angolul *immune effector cell associated neurotoxicity syndrome* – ICANS) elnevezésű, súlyos immunrendszeri reakció jele, vagy a parkinsonizmus jele és tünete lehet.

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- zavartság,
- csökkent éberség, dezorientáció, szorongás, emlékezetkiesés,
- beszédzavar vagy elkennt beszéd,
- lassabb mozgások, a kézírás megváltozása.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- koordinációs zavar, mozgászavar és egyensúlyzavar,
- olvasási, írási és szóértési nehézség,
- személyiségváltozások, melyekbe beletartozhat a kevésbé bőbeszédűség, a közömbösség a tevékenységek iránt és az arc csökkent kifejezőképessége.

- A CARVYKTI növelheti az életveszélyes fertőzések kockázatát.

Ha a fenti mellékhatások bármelyikét észleli, azonnal kérjen orvosi segítséget.

Egyéb mellékhatások

A további mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra. Mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha ezeknek a mellékhatásoknak bármelyike jelentkezik Önnél.

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- orrfertőzés, melléküregfertőzés vagy torokfertőzés (nátha),
- baktériumok okozta fertőzés,
- köhögés, légszomj,
- tüdőgyulladás (tüdőfertőzés),
- vírusfertőzés,
- fejfájás,
- alvászavarok,
- fájdalom, beleértve az izomfájdalmat és ízületi fájdalmat is,
- a szervezetben kialakuló folyadékfelhalmozódás okozta vizenyő,
- kifejezett fáradtság,
- hányinger, csökkent étvágy, székrekedés, hányás, hasmenés,
- a mozgással kapcsolatos problémák, beleértve az izomgörcsöket és izomfeszülést,
- idegkárosodás, ami bizsergést, zsibbadást, fájdalmat vagy fájdalomérzés-kiesést okozhat,
- az immunoglobulinoknak nevezett ellenanyagok alacsony szintje a vérben, ami fertőzésekhez vezethet,
- alacsony oxigénszint a vérben, ami légszomjat, köhögést, fejfájást és zavartságot okoz,
- emelkedett vérnyomás,
- vérzés, ami súlyos lehet,
- az alábbiak valamelyikét jelző kóros vérvizsgálati eredmények:
 - a fehérvérsejtek (beleértve a neutrofil sejteket és a limfocitákat is) alacsony száma,

- a vérlemezkék (ezek segítik megalvadni a vért) és a vörösvértestek alacsony száma,
- a kalcium, nátrium, kálium, magnézium és foszfát alacsony szintje a vérben,
- az albumin (ami egy vérben lévő fehérje) alacsony vérszintje,
- véralvadási zavarok,
- a ferritinnek nevezett fehérje emelkedett vérszintje,
- a gamma-glutamil-transzferáznak és transzaminázoknak nevezett enzimek emelkedett vérszintje.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fehérvérsejtek (neutrofilek) alacsony száma, ami fertőzés és láz formájában jelentkezhet,
- gyomor-bél hurut (gastroenteritisz),
- hasi fájdalom,
- húgyúti fertőzés,
- gombás fertőzés,
- a fehérvérsejtek egy fajtájának (limfociták) emelkedett száma,
- az egész szervezetet érintő súlyos fertőzés (vérmérgezés, szepszis),
- veseelégtelenség,
- szívritmuszavar,
- a vérszámokat érintő, súlyos immunrendszeri reakció, ami májnagyobbodáshoz és lépnyagobbodáshoz vezethet (úgynevezett hemofagocitás limfocitózis),
- egy súlyos betegség, ahol a folyadék kiszivárog az erekből a szövetek közé, amit „kapilláriszivárgás-szindrómának” neveznek,
- az alkalikus foszfatáznak nevezett enzim emelkedett vérszintje,
- izomremegés,
- enyhe izomgyengeség, amit idegkárosodás okoz,
- súlyos zavartság,
- arczsibbadás, az arcizmok és szemizmok működészavara,
- magas bilirubinszint a vérben,
- vérrögképződés,
- bőrkiütés,
- egy C-reaktív proteinnek nevezett fehérje emelkedett szintje a vérben, ami fertőzésre vagy gyulladásra utalhat.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a karok és a lábak bizsergése, zsibbadása és fájdalma, járászavar, a láb és/vagy a kar gyengesége és nehézlégzés.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a fent felsorolt mellékhatások bármelyikét észleli. Ne próbálja meg a tüneteit saját maga, más gyógyszerekkel kezelni.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben** található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a CARVYKTI-t tárolni?

A következő információk kizárólag a kezelőorvosoknak szólnak.

A tartály címkéjén és az infúziós zsákon feltüntetett lejáratási idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Az alkalmazáshoz történő kiolvasztásig folyékony nitrogén gőzfázisában (legfeljebb –120 °C-on) tárolandó.

Ne fagyassza vissza!

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a CARVYKTI?

A készítmény hatóanyaga a ciltakabtagen autoleucel.

Minden egyes CARVYKTI infúziós zsák ciltakabtagen autoleucel sejtdiszperziót tartalmaz, amiben $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ CAR-pozitív, életképes T-sejt van, krioprezervatív oldatban szuszpendálva. Egy infúziós zsák 30 ml vagy 70 ml diszperziós infúziót tartalmaz.

Egyéb összetevők: egy oldat (Cryostor CS5), amit a fagyasztott sejtek épségének megőrzésére használnak (lásd 2. pont, „A CARVYKTI dimetilszulfoxidot (DMSO) és kanamicint tartalmaz”).

Ez a gyógyszer genetikailag módosított emberi sejteket tartalmaz.

Milyen a CARVYKTI külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A CARVYKTI egy színtelen vagy fehér – beleértve a fehér, a sárga és a rózsaszín árnyalatait is – 30 ml vagy 70 ml térfogatú sejtdiszperziós infúzió, ami (a 30 ml térfogatú infúzió esetén) 50 ml-es vagy (a 70 ml térfogatú infúzió esetén) 250 ml-es infúziós zsákban kerül forgalomba, külön-külön becsomagolva egy fémkazettába.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

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

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A CARVYKTI-t nem szabad besugarazni, mivel az irradiáció inaktiválhatja a gyógyszerkészítményt.

Óvintézkedések a gyógyszer kezelése vagy alkalmazása előtt

A CARVYKTI-t intézményen belül zárt, törésbiztos és szivárgásbiztos tartályban kell szállítani.

Ez a gyógyszer humán vörsejtek tartalmaz. A fertőző betegségek potenciális átvitelének elkerülése érdekében az egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyű, védőruha és védőszemüveg viselése) a CARVYKTI-vel történő munkavégzés közben.

A CARVYKTI-nek mindenkor legfeljebb –120 °C-on kell maradnia, amíg a zsák tartalmát ki nem olvasztják az infúzióhoz.

A beadás előtti előkészítés

A CARVYKTI felolvasztásának és az infúzió beadásának az időzítését össze kell hangolni.

Az infúzió beadásának az időpontját előre meg kell erősíteni, és a felolvasztás elkezdésének az időpontját ehhez kell igazítani, így a CARVYKTI akkor áll rendelkezésre az infúzió beadásához, amikor a beteg is készen áll rá. A gyógyszerkészítményt a felolvasztás után azonnal be kell adni, és az infúzió beadását a felolvasztástól számított 2,5 órán belül be kell fejezni!

- A CARVYKTI előkészítése előtt a beteg személyazonosságát meg kell erősíteni, hogy egyezzen a beteg adatai a CARVYKTI kriokazettán és a gyártási tétel információs nyomtatványán lévő betegazonosítókkal. A CARVYKTI infúziós zsákot nem szabad kivenni a kriokazettából, ha a betegspecifikus címkén lévő adatok nem egyeznek az adott betegével.
- Ha a beteg személyazonossága megerősítésre került, akkor a CARVYKTI infúziós zsákot ki kell venni a kriokazettából.
- A kiolvasztás előtt és után az infúziós zsákot meg kell nézni, hogy van-e rajta az épségét sértő, bármilyen elváltozás, például szakadás vagy repedés. Ne adja be az infúziót, ha a zsák sérült, és lépjen kapcsolatba a **Janssen-Cilag International NV**-vel.

Kiolvasztás

- Az infúziós zsákot a kiolvasztás előtt be kell tenni egy lezárható műanyag zsákba.
- A CARVYKTI-t 37 °C-on (± 2 °C) kell felolvasztani, vagy vízfürdőben, vagy egy száraz kiolvasztó eszközzel, amíg az infúziós zsákban már nincs látható jég. A kiolvasztás elkezdésétől a kiolvasztás befejezéséig összesen nem telhet el több mint 15 perc.
- Az infúziós zsákot ki kell venni a lezárható műanyag zsákból, és szárazra kell törölni. Az infúziós zsák tartalmát óvatosan össze kell keverni, hogy diszpergálja a sejtes anyagból álló csomókat. Ha látható sejtes csomó marad, a zsák tartalmát továbbra is óvatosan keverni kell. A kicsi, sejtes anyagból álló csomóknak óvatos, kézzel történő keveréssel diszpergálódniuk kell. A

CARVYKTI-t tilos az infúzió előtt előre átszűrni egy másik tartályba, átmosni, lecentrifugálni és/vagy új tápközegben reszuszpendálni.

- Kioldást követően a gyógyszerkészítményt nem szabad visszafagyasztani vagy hűtőszekrényben tárolni.

Alkalmazás

- A CARVYKTI kizárólag egyszeri, autológ alkalmazásra való.
- Biztosítani kell, hogy az infúzió beadása előtt és a lábadozási időszak alatt tocilizumab és a sürgősségi beavatkozáshoz szükséges eszközök rendelkezésre álljanak. Kivételes esetben, amennyiben a tocilizumab nem érhető el az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-katalógusában feltüntetett termékhiány miatt, megfelelő alternatív intézkedéseket kell biztosítani a CRS kezelésére a tocilizumab helyett, amelyeknek a kezelés helyszínén rendelkezésre kell állni.
- Erősítse meg a beteg személyazonosságát a CARVYKTI infúziós zsákon és a gyártási tétel információs nyomtatványán lévő betegadatokkal. Ne infundálja a CARVYKTI-t, ha a betegspecifikus címkén lévő adatok nem egyeznek az adott beteg adataival.
- Ha kioldott, a CARVYKTI zsák teljes tartalmát intravénás infúzióként szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C) 2,5 órán belül be kell adni, egy beépített szűrővel felszerelt infúziós szerelék alkalmazásával. Az infúzió beadása rendszerint kevesebb mint 60 percig tart.
- NE használjon leukodeplációs szűrőt.
- A CARVYKTI infúzió beadása alatt óvatosan keverje össze a zsák tartalmát, hogy diszpergálja a sejtsomókat.
- Miután a készítményt tartalmazó zsák teljes tartalma infundálásra került, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval mossa át a szereléket, beleértve a beépített szűrőt is, hogy biztosítsa a gyógyszerkészítmény teljes mennyiségének beadását.

A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

A fel nem használt gyógyszert és minden, a CARVYKTI-vel érintkezésbe került anyagot (szilárd és folyékony hulladék) a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően, potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és megsemmisíteni.

Szükséges intézkedések véletlen expozíció esetén

Véletlen expozíció esetén a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveket kell követni. A munkafelületeket és azokat az anyagokat, amelyek potenciálisan érintkezettek a CARVYKTI-vel, megfelelő fertőtlenítővel dekontaminálni kell.

IV. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL AZ EGYÉVES FORGALOMBA
HOZATALI VÉDELEMRE VONATKOZÓ KÉRELEMMEL KAPCSOLATBAN ELŐADOTT
KÖVETKEZTETÉSEK**

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **egyéves forgalomba hozatali védelem**

A CHMP áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatokat a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (11) bekezdésében foglaltak figyelembe vételével, és úgy véli, hogy az új terápiás javallat az eddigi terápiákkal összehasonlítva jelentős klinikai előnyt biztosít, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.