

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

CARVYKTI $3,2 \times 10^6$ - 1×10^8 celler infusjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

CARVYKTI (ciltakabtagen autoleucel) er et genmodifisert autologt cellebasert preparat som inneholder T-celler transduisert *ex vivo* ved hjelp av en replikasjonsinkompetent lentiviral vektor som koder for en anti-B cellemodningsantigen (BCMA)-kimær antigenreseptor (CAR) som omfatter to enkeltomeneantistoffer forbundet med et 4-1BB kostimulerende domene og et CD3-zeta signaleringsdomene.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hver pasientspesifikk infusjonspose med CARVYKTI inneholder ciltakabtagen autoleucel ved en batchavhengig konsentrasjon av autologe T-celler som er genmodifisert til å uttrykke en anti-BCMA-kimær antigenreseptor (CAR-positive levedyktige T-celler) (se pkt. 4.2). Legemidlet er pakket i én infusjonspose som inneholder en infusjonsvæske, celledispersjon med $3,2 \times 10^6$ til 1×10^8 CAR-positive levedyktige T-celler suspendert i en kryokonserverende løsning.

En infusjonspose inneholder 30 ml eller 70 ml infusjonsvæske, dispersjon.

Cellesammensetningen og endelig celleantall er avhengig av pasientens kroppsvekt og varierer mellom individuelle pasientbatcher. I tillegg til T-celler kan det forekomme NK (natural killer)-celler.

Den kvantitative informasjonen om legemiddelet, herunder total konsentrasjon av levedyktige celler, dispersjonsvolum og totalt antall CAR+-celler per pose og levert dose, er angitt i Lot informasjonarket (LIS) vedlagt frysekassetten som brukes til transport av CARVYKTI.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver dose med CARVYKTI inneholder 0,05 ml dimetylsulfoksid (DMSO) per ml og rester av kanamycin (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, dispersjon

En fargeløs til hvit dispersjon, med nyanser av hvitt, gult og rosa.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

CARVYKTI er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst én tidligere behandling, inkludert et immunmodulerende middel og en proteasomhemmer, har vist sykdomsprogresjon under siste behandling og er refraktære overfor lenalidomid.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

CARVYKTI skal administreres ved et kvalifisert behandlingssenter.

Behandling skal innledes under veiledning og tilsyn av helsepersonell med erfaring i behandling av hematologisk kreft og kvalifisert for administrasjon og håndtering av pasienter behandlet med CARVYKTI.

Før infusjon skal det kvalifiserte behandlingssenteret ha minst 1 dose tocilizumab tilgjengelig for bruk dersom det oppstår cytokinfrigjøringsyndrom (CRS), samt tilgang til en ytterligere dose innen 8 timer etter hver foregående dose (se pkt. 4.4). I eksepsjonelle tilfeller hvor tocilizumab ikke er tilgjengelig som følge av en mangelsituasjon som er oppført i legemiddelmangel-katalogen til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), skal egnede alternative behandlinger til behandling av CRS, i stedet for tocilizumab, være tilgjengelige før infusjon. Nødutstyr skal være tilgjengelig før infusjon og i restitueringsperioden.

Dosering

CARVYKTI er beregnet på autolog bruk (se pkt. 4.4).

Behandlingen består av en enkeltdose for infusjon som inneholder en dispersjon av CAR-positive levedyktige T-celler i én infusjonspose.

Måldosen er $0,75 \times 10^6$ CAR-positive levedyktige T-celler/kg kroppsvekt (ikke over 1×10^8 CAR-positive levedyktige T-celler).

Pasienter som veier 100 kg eller mindre: $0,5 - 1 \times 10^6$ CAR-positive levedyktige T-celler/kg kroppsvekt.

Pasienter som veier over 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^8$ CAR-positive levedyktige T-celler (ikke vektbasert).

Mer informasjon om dosering finnes i det medfølgende Lot informasjonsarket (LIS).

Overgangsbehandling

Overgangsbehandling skal vurderes basert på behandlende leges valg før infusjon av CARVYKTI, for å redusere tumormengden eller stabilisere sykdommen (se pkt. 4.4).

Forbehandling (lymfodepleterende regime)

Lymfodepleterende regime skal utsettes dersom en pasient har alvorlige bivirkninger etter forutgående overgangsbehandlinger (inkludert klinisk signifikant aktiv infeksjon, hjertetoksisitet og lungetoksisitet) (se pkt. 5.1).

Tilgjengelighet av CARVYKTI skal bekreftes før oppstart av det lymfodepleterende regimet.

Et lymfodepleterende regime med intravenøst syklofosamid 300 mg/m^2 og intravenøst fludarabin 30 mg/m^2 skal administreres daglig i 3 dager. CARVYKTI-infusjon skal administreres 5 til 7 dager etter oppstart av det lymfodepleterende regimet. Dersom reduksjon av bivirkninger forårsaket av det lymfodepleterende regimet til grad 1 eller lavere tar mer enn 14 dager, og dermed forårsaker forsinket CARVYKTI-dosering, skal det lymfodepleterende regimet administreres på nytt tidligst 21 dager etter første dose av første lymfodepleterende regime.

For dosejusteringer av syklofosamid og fludarabin, se tilsvarende Preparatomtaler for syklofosamid og fludarabin.

Premedisinering

Følgende preinfusjonsmedisinering skal administreres til alle pasienter 30 til 60 minutter før CARVYKTI-infusjon:

- Antipyretika (oral eller intravenøs paracetamol 650 til 1 000 mg).
- Antihistamin (oral eller intravenøs difenhydramin 25 til 50 mg eller tilsvarende).

Unngå bruk av profylaktiske systemiske kortikosteroider da det kan påvirke aktiviteten til CARVYKTI.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter ≥ 65 år.

Pasienter som er seropositive for hepatitt B-virus (HBV), hepatitt C-virus (HCV) eller humant immunsviktvirus (hiv)

Det er for tiden ingen erfaring med tilvirkning av CARVYKTI til pasienter som tester positivt for hiv, aktivt HBV eller aktivt HCV. Screening for HBV, HCV og hiv og andre infeksiose agens skal foretas før høsting av celler til tilvirkning.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av CARVYKTI hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

CARVYKTI er kun til intravenøs bruk.

Bruk IKKE et filter til leukoreduksjon.

Klargjøring av CARVYKTI til infusjon

Sørg for at tocilizumab og nødutstyr er tilgjengelig før infusjon og i restitueringsperioden. I eksepsjonelle tilfeller hvor tocilizumab ikke er tilgjengelig som følge av en mangelsituasjon som er oppført i legemiddelmangel-katalogen til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), sørg for at egnede alternative behandlinger er tilgjengelig.

Før infusjon skal det bekreftes at pasientens identitet samsvarer med den entydige pasientinformasjonen på frysekassetten og infusjonsposen med CARVYKTI og på Lot informasjonsarket (se pkt. 4.4).

Legemidlet skal ikke tines før alt er klart for bruk. Tidspunktet for tining av CARVYKTI og infusjon skal koordineres; infusjonstidspunktet skal bekreftes på forhånd, og starttidspunktet for tining skal justeres slik at CARVYKTI er tilgjengelig for infusjon når pasienten er klar. Legemidlet skal administreres umiddelbart etter tining, og infusjonen skal fullføres innen 2,5 timer etter tining.

Mer informasjon om klargjøring, administrasjon, tiltak ved utilsiktet eksponering og destruksjon av CARVYKTI finnes i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Kontraindikasjoner for lymfodepleterende kjemoterapi og støttebehandling skal vurderes.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

Sporbarhetskravene til cellebaserte legemidler for avanserte terapier skal følges. For å sikre sporbarhet skal navnet på preparatet, batchnummer og pasientens navn oppbevares i 30 år etter legemidlets utløpsdato.

Generelt

Autolog bruk

CARVYKTI er kun beregnet til autolog bruk og skal ikke under noen omstendigheter administreres til andre pasienter. CARVYKTI skal ikke infuseres dersom informasjonen på etikettene og Lot informasjonsarket ikke samsvarer med pasientens identitet.

Klinisk vurdering før CARVYKTI-infusjon

CARVYKTI-infusjon skal utsettes dersom en pasient har noen av følgende tilstander:

- klinisk signifikant aktiv infeksjon eller inflammatorisk sykdom,
- ikke-hematologiske bivirkninger av grad ≥ 3 etter lymfodepleterende regime med syklofosfamid og fludarabin, unntatt kvalme, oppkast, diaré eller forstoppelse av grad 3. CARVYKTI-infusjon skal utsettes til disse hendelsene er redusert til grad ≤ 1 ,
- aktiv transplantat-mot-vert-sykdom (graft versus host disease).

Pasienter med aktiv eller tidligere signifikant sykdom i sentralnervesystemet (CNS) eller utilstrekkelig nyre-, lever-, lunge- eller hjertefunksjon er sannsynligvis mer utsatt for følgene av bivirkningene beskrevet nedenfor og krever spesiell oppmerksomhet. Det er ingen erfaring med bruk av CARVYKTI hos pasienter med CNS-involvering av myelomatose eller annen underliggende, klinisk relevant CNS-sykdom.

Effekt/sikkerhet ved bruk av CARVYKTI hos pasienter med tidligere eksponert for andre anti-BCMA-behandlinger er ikke kjent.

Begrensede data er tilgjengelige om effekt/sikkerhet ved bruk av CARVYKTI hos pasienter som behandles på nytt.

Rask sykdomsprogresjon

Leger som vurderer pasienter for CARVYKTI-behandling skal tas hensyn til hvordan rask sykdomsprogresjon påvirker pasientens mulighet til å få CAR-T-infusjon. Noen pasienter vil ikke nødvendigvis ha nytte av CARVYKTI-behandling på grunn av mulig økt risiko for tidlig død ved rask sykdomsprogresjon under overgangsbehandling.

Overvåkning etter infusjon

Pasienter skal overvåkes daglig de første 14 dagene etter CARVYKTI-infusjon ved et kvalifisert behandlingssted, og deretter regelmessig i ytterligere 2 uker etter CARVYKTI-infusjon, for tegn og symptomer på CRS, neurologiske hendelser og andre toksisiteter (se pkt. 4.4).

Pasienter skal instrueres om å oppholde seg i nærheten av et kvalifisert behandlingssted i minst 4 uker etter infusjon.

Cytokinfrigjøringsyndrom

Cytokinfrigjøringsyndrom, inkludert fatale eller livstruende reaksjoner, kan oppstå etter CARVYKTI-infusjon.

Nesten alle pasienter opplevde CRS etter CARVYKTI-infusjon, de fleste av disse var grad 1 eller grad 2 (se pkt. 4.8). Median tid fra CARVYKTI-infusjon (dag 1) til CRS oppsto var 7 dager (variasjonsbredde: 1 til 23 dager). Omtrent 83 % av pasientene opplevde at CRS oppsto etter dag 3 etter CARVYKTI-infusjonen.

I nesten alle tilfeller varierte varigheten av CRS fra 1 til 18 dager (median varighet 4 dager). Åttini prosent av pasientene hadde en CRS-varighet ≤ 7 dager.

Kliniske tegn og symptomer på CRS kan omfatte, men er ikke begrenset til, feber (med eller uten kramper), frysninger, hypotensjon, hypoksi og forhøyede leverenzymmer. Potensielt livstruende komplikasjoner av CRS kan omfatte hjertedysfunksjon, neurologisk toksisitet og hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH). Pasienter som utvikler HLH kan ha økt risiko for alvorlige blødninger. Pasienter skal overvåkes nøye for tegn eller symptomer på slike hendelser, inkludert feber. Risikofaktorer for alvorlig CRS omfatter stor tumormengde før infusjon, aktiv infeksjon og tidlig forekomst av feber eller vedvarende feber etter 24 timers symptomatisk behandling.

Infusjon av CARVYKTI skal utsettes dersom pasienten har pågående alvorlige bivirkninger etter forutgående lymfodepleterende- eller overgangsbehandlinger (inkludert hjertetoksitet og lungetoksitet), rask sykdomsprogresjon og klinisk signifikant aktiv infeksjon (se pkt. 4.2). Det skal gis hensiktsmessig profylaktisk og terapeutisk behandling ved infeksjoner, og komplett restituerende fra eventuelle aktive infeksjoner skal sikres før CARVYKTI-infusjon. Infeksjoner kan også oppstå samtidig med CRS og kan øke risikoen for en fatal hendelse.

Før infusjon skal minst én dose tocilizumab være tilgjengelig for bruk dersom det oppstår CRS. Det kvalifiserte behandlingssenteret skal også ha tilgang til en ytterligere dose tocilizumab innen 8 timer etter hver foregående dose. I eksepsjonelle tilfeller hvor tocilizumab ikke er tilgjengelig som følge av en mangelsituasjon som er oppført i legemiddel-mangel-katalogen til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), skal behandlingssenteret ha tilgang til egnede alternative behandlinger, istedet for tocilizumab til behandling av CRS. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på CRS daglig de første 14 dagene etter CARVYKTI-infusjon ved et kvalifisert behandlingssted, og deretter regelmessig i ytterligere to uker etter CARVYKTI-infusjon.

Pasienter skal instrueres om å oppsøke helsepersonell umiddelbart dersom tegn eller symptomer på CRS oppstår på noe som helst tidspunkt. Ved første tegn på CRS skal pasienten umiddelbart evalueres for sykehusinnleggelse, og støttebehandling og behandling med tocilizumab eller tocilizumab og kortikosteroider skal innledes som anvist i tabell 1 nedenfor.

Evaluering for HLH skal vurderes hos pasienter med alvorlig eller ikke-responderende CRS. Hos pasienter med stor tumormengde før infusjon, tidlig forekomst av feber eller vedvarende feber etter 24 timer, skal tidlig bruk av tocilizumab vurderes. Bruk av myeloide vekstfaktorer, særlig granulocyt-makrofagkolonistimulerende faktor (GM-CSF), skal unngås ved CRS. Det skal vurderes å redusere sykdomsbelastning ved baseline med overgangsbehandling før infusjon av CARVYKTI hos pasienter med stor tumormengde (se pkt. 4.2).

Behandling av cytokinfrigjøringsyndrom i forbindelse med CARVYKTI

Ved mistanke om CRS gis behandling i samsvar med anbefalingene i tabell 1. Støttebehandling for CRS (inkludert, men ikke begrenset til antipyretika, intravenøs væsketilførsel, vasopressorer, oksygentilførsel osv.) skal administreres etter behov. Laboratorieprøver for å overvåke for disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), hematologiske parametre, samt lunge-, hjerte-, nyre- og leverfunksjon, skal overveies. Andre monoklonale antistoffer rettet mot cytokiner (for eksempel anti-IL1 og/eller anti-TNF α), eller behandling rettet mot reduksjon og eliminasjon av CAR-T-celler, kan overveies hos pasienter som utvikler høygradig CRS og HLH som forblir alvorlig eller livstruende etter tidligere administrering av tocilizumab og kortikosteroider.

Ved mistanke om neurologisk toksisitet samtidig med CRS, administrer:

- Kortikosteroider i henhold til den mest aggressive intervensjonen basert på grad av CRS og neurologisk toksisitet i tabell 1 og 2,
- Tocilizumab i henhold til CRS-grad i tabell 1,
- Antiepileptika i henhold til neurologisk toksisitet i tabell 2.

Tabell 1: CRS-gradering og behandlingsveiledning

CRS-grad ^a	Tocilizumab ^b	Kortikosteroider ^f
Grad 1 Temperatur ≥ 38 °C ^c	Tocilizumab 8 mg/kg intravenøst (i.v.) i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg) kan vurderes.	Ikke aktuelt
Grad 2 Symptomer krever og responderer på moderat intervensjon. Temperatur ≥ 38 °C ^c med: Hypotensjon som ikke krever vasopressorer, og/eller,	Administrer tocilizumab 8 mg/kg i.v. i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg). Gjenta tocilizumab hver 8. time etter behov ved manglende respons på intravenøs væsketilførsel opptil 1 liter eller økt oksygentilførsel.	Vurder metylprednisolon 1 mg/kg intravenøst (i.v.) to ganger daglig eller deksametason (f.eks. 10 mg i.v. hver 6. time).

<p>Hypoksi som krever oksygen via kateter^c eller innblåsing,</p> <p>eller,</p> <p>Organtoksisitet av grad 2.</p>	<p>Dersom ingen bedring innen 24 timer eller ved rask progresjon, gjenta tocilizumab og øk deksametasondosen (20 mg i.v. hver 6. til 12. time).</p> <p>Etter 2 doser tocilizumab, vurder alternative anti-cytokiner^d. Overskrid ikke 3 doser tocilizumab i løpet av 24 timer, eller 4 doser totalt.</p>	
<p>Grad 3</p> <p>Symptomer krever og responderer på aggressiv intervensjon.</p> <p>Temperatur ≥ 38 °C^c med:</p> <p>Hypotensjon som krever én vasopressor med eller uten vasopressin,</p> <p>og/eller,</p> <p>Hypoksi som krever oksygen via nesekateter med høy luftstrøm^e, ansiktsmaske, ikke-rebreather-maske eller venturimaske,</p> <p>eller,</p> <p>Organtoksisitet av grad 3 eller transaminitt av grad 4.</p>	<p>Som ved grad 2</p>	<p>Administrer metylprednisolon 1 mg/kg i.v. to ganger daglig eller deksametason (f.eks. 10 mg i.v. hver 6. time).</p>
	<p>Dersom ingen bedring innen 24 timer eller ved rask progresjon, gjenta tocilizumab og øk deksametasondosen (20 mg i.v. hver 6. til 12. time).</p> <p>Dersom ingen bedring innen 24 timer eller ved vedvarende rask progresjon, bytt til metylprednisolon 2 mg/kg i.v. hver 12. time.</p> <p>Etter 2 doser tocilizumab, vurder alternative anti-cytokiner^d. Overskrid ikke 3 doser tocilizumab i løpet av 24 timer, eller 4 doser totalt.</p>	
<p>Grad 4</p> <p>Livstruende symptomer. Behov for respirator, kontinuerlig veno-venøs hemodialyse (CVVHD).</p> <p>Temperatur ≥ 38 °C^c med:</p> <p>Hypotensjon som krever flere vasopressorer (unntatt vasopressin),</p> <p>og/eller,</p> <p>Hypoksi som krever positivt trykk (f.eks. CPAP, BiPAP, intubering og mekanisk pustestøtte),</p> <p>eller,</p> <p>Organtoksisitet av grad 4 (unntatt transaminitt).</p>	<p>Som ved grad 2</p>	<p>Administrer deksametason 20 mg i.v. hver 6. time.</p>
	<p>Etter 2 doser tocilizumab, vurder alternative anti-cytokiner^d. Overskrid ikke 3 doser tocilizumab i løpet av 24 timer, eller 4 doser totalt.</p> <p>Dersom ingen bedring innen 24 timer, vurder metylprednisolon (1-2 g i.v., gjenta hver 24. time ved behov; trapp ned som klinisk indisert) eller andre immunsuppressiva (f.eks. annen anti-T-celleterapi).</p>	

- ^a Basert på ASTCT 2019 graderingssystem (Lee et.al, 2019), modifisert til å omfatte organtoksisitet.
- ^b Se preparatomtale for tocilizumab for nærmere opplysninger. Vurder alternative behandlinger (se pkt. 4.2 og 4.4).
- ^c Forbundet med CRS. Feber foreligger ikke alltid samtidig med hypotensjon eller hypoksi, da det kan maskeres av intervensjoner som antipyretika eller anti-cytokinterapi (f.eks. tocilizumab eller steroider). Fravær av feber påvirker ikke valg av CRS-behandling. I slike tilfeller bestemmes CRS-behandling av hypotensjon og/eller hypoksi og det mest alvorlige symptomet som ikke kan tilskrives noen annen årsak.
- ^d Monoklonale antistoffer rettet mot cytokiner (for eksempel anti-IL1, slik som anakinra) kan vurderes basert på institusjonens praksis ved ikke-responderende CRS.
- ^e Nesekateter med lav luftstrøm gir ≤ 6 l/minutt; nesekateter med høy luftstrøm gir > 6 l/minutt.
- ^f Fortsett med kortikosteroider til hendelsen er av grad 1 eller lavere, trapp ned steroider dersom total kortikosteroideksponering er mer enn 3 dager.

Nevrologisk toksisitet

Nevrologisk toksisitet forekommer hyppig etter behandling med CARVYKTI og kan være fatalt eller livstruende (se pkt. 4.8). Nevrologisk toksisitet omfatter ICANS, bevegelses- og nevrokognitiv toksisitet med tegn og symptomer på parkinsonisme, Guillain-Barrés syndrom, perifere nevropatier og kranienervelammelser. Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på slik nevrologisk toksisitet, og om at dette også kan oppstå på et senere tidspunkt. Pasienter skal instrueres om å oppsøke helsepersonell umiddelbart for videre undersøkelse og behandling dersom tegn eller symptomer på noen av disse nevrologiske toksisitetene oppstår på noe som helst tidspunkt.

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS)

Pasienter som får CARVYKTI kan oppleve fatalt eller livstruende ICANS etter behandling med CARVYKTI, inkludert før CRS oppstår, samtidig med CRS, etter restituering fra CRS eller i fravær av CRS. Symptomer omfatter afasi, langsom tale, dysgrafi, encefalopati, nedsatt bevissthetsnivå og forvirringstilstand.

Det skal vurderes å redusere sykdomsbelastning ved baseline med overgangsbehandling før infusjon av CARVYKTI hos pasienter med stor tumormengde, noe som kan redusere risikoen for å utvikle nevrologisk toksisitet (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn eller symptomer på ICANS i fire uker etter infusjon. Ved første tegn på ICANS skal pasienten umiddelbart evalueres for sykehusinnleggelse og støttebehandling innledes som anvist i tabell 2 nedenfor. Tidlig påvisning og aggressiv behandling av CRS eller ICANS kan være viktig for å hindre at nevrologisk toksisitet oppstår eller forverres. Pasienter skal fortsatt overvåkes for tegn og symptomer på nevrologiske bivirkninger etter restituering fra CRS og/eller ICANS.

Behandling av nevrologisk toksisitet i forbindelse med CARVYKTI

Ved første tegn på nevrologisk toksisitet, inkludert ICANS, skal en nevrologisk utredning vurderes. Andre årsaker til nevrologiske symptomer skal utelukkes. Det skal gis intensivbehandling og støttebehandling ved alvorlige eller livstruende nevrologiske bivirkninger.

Ved mistanke om CRS samtidig med nevrologisk toksisitet, administrer:

- Kortikosteroider i henhold til den mest aggressive intervensjonen basert på grad av CRS og nevrologisk toksisitet i tabell 1 og 2,
- Tocilizumab i henhold til CRS-grad i tabell 1,
- Antiepileptika i henhold til nevrologisk toksisitet i tabell 2.

Tabell 2: Veiledning for behandling av ICANS

ICANS-grad ^a	Kortikosteroider
Grad 1 ICE-skår 7-9 ^b eller nedsatt bevissthetsnivå: våkner spontant.	Vurder deksametason ^c 10 mg intravenøst hver 6. til 12. time i 2 til 3 dager. Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse.

<p>Grad 2</p> <p>ICE-skår 3-6^b</p> <p>eller nedsatt bevissthetsnivå: våkner av stemmer.</p>	<p>Administrer deksametason^c 10 mg intravenøst hver 6. time i 2-3 dager, eller lenger ved vedvarende symptomer.</p> <p>Vurder nedtrapping av steroider dersom total kortikosteroideksponering er mer enn 3 dager.</p> <p>Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse.</p>
<p>Grad 3</p> <p>ICE-skår 0-2^b (Hvis ICE-skår er 0, men pasienten kan vekkes (f.eks. våken med total afasi) og er i stand til å gjennomføre vurdering)</p> <p>eller nedsatt bevissthetsnivå: våkner kun av berøringsstimuli,</p> <p>eller anfall, enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ethvert klinisk anfall, fokalt eller generalisert, som opphører raskt, eller • ikke-konvulsive anfall på EEG som opphører ved intervensjon, <p>eller økt intrakranielt trykk (ICP): fokalt/lokalt ødem på nevroskanning^d.</p>	<p>Administrer deksametason^c 10 mg-20 mg intravenøst hver 6. time.</p> <p>Dersom ingen bedring etter 48 timer eller forverring av nevrologisk toksisitet, øk deksametasondosen^c til minst 20 mg intravenøst hver 6. time; nedtrapping innen 7 dager,</p> <p>ELLER øk til høydose metylprednisolon (1 g/dag, gjenta hver 24. time ved behov; nedtrapping som klinisk indisert).</p> <p>Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse.</p>

<p>Grad 4</p> <p>ICE-skår 0^b (Pasienten kan ikke vekkes og er ikke i stand til å gjennomføre ICE-vurdering)</p> <p>eller nedsatt bevissthetsnivå enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pasient som ikke kan vekkes eller som trenger kraftige eller gjentatte berøringsstimuli for å våkne, eller • stupor eller koma, <p>eller anfall, enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • livstruende, langvarig anfall (> 5 minutter), eller • gjentatte kliniske eller elektriske anfall uten at baseline nås mellom anfallene, <p>eller motoriske funn^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dyp fokal motorisk svakhet, slik som hemiparese eller paraparese, <p>eller økt ICP/cerebralt ødem, med tegn/symptomer som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffust cerebralt ødem på nevroskanning, eller • decerebral eller dekortikal posisjon, eller • kranienerve VI-lammelse, eller • papillødem, eller • Cushings triade. 	<p>Administrer deksametason^c 10 mg-20 mg intravenøst hver 6. time.</p> <p>Dersom ingen bedring etter 24 timer eller forverring av neurologisk toksisitet, øk til høydose metylprednisolon (1-2 g/dag, gjenta hver 24. time ved behov; nedtrapping som klinisk indisert).</p> <p>Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse.</p> <p>Ved mistanke om økt ICP/cerebralt ødem, vurder hyperventilering og hyperosmolar terapi. Gi høydose metylprednisolon (1-2 g/dag, gjenta hver 24. time ved behov; nedtrapping som klinisk indisert), og vurder neurologisk og/eller nevrokirurgisk konsultasjon.</p>
---	---

EEG = elektroencefalogram, ICE = immuneffektorcelle-assosiert encefalopati

Merknad: ICANS-grad og behandling bestemmes av den mest alvorlige hendelsen (ICE-skår, bevissthetsnivå, anfall, motoriske funn, økt ICP/cerebralt ødem), som ikke kan tilskrives noen annen årsak.

^a ASTCT 2019 kriterier for gradering av neurologisk toksisitet (Lee et.al, 2019).

^b Hvis pasienten kan vekkes og er i stand til å gjennomføre immuneffektorcelle-assosiert encefalopati (ICE)-vurdering, vurder som i tabell 3 nedenfor.

^c Alle henvisninger til administrasjon av deksametason gjelder deksametason eller tilsvarende.

^d Intrakraniell blødning med eller uten ødem anses ikke som nevrotoksistetegn og er utelatt fra ICANS-gradering. Det kan graderes i henhold til CTCAE v5.0.

^e Tremor og myokloni i forbindelse med immuneffektorcelleterapi kan graderes i henhold til CTCAE v5.0, men påvirker ikke ICANS-gradering.

Tabell 3: Immuneffektorcelle-assosiert encefalopati (ICE)-vurdering

Immuneffektorcelle-assosiert encefalopati (ICE)-verktøy^a	
	Poeng
Orientering: Orientert om år, måned, by, sykehus	4
Navnsetting: Navngi 3 objekter (f.eks. peke på klokke, penn, knapp)	3
Følge kommandoer: (f.eks. "Vis meg 2 fingre" eller "Lukk øynene og rekk ut tungen")	1
Skriving: Evne til å skrive en standardsetning	1
Konsentrasjon: Tell baklengs fra 100 med 10 om gangen	1

^a ICE-verktøyskår:

- Skår 10: Ingen svekkelse
- Skår 7-9: ICANS av grad 1
- Skår 3-6: ICANS av grad 2

-
- Skår 0-2: ICANS av grad 3
 - Skår 0: Pasient kan ikke vekkes og er ikke i stand til å gjennomføre ICE-vurdering: ICANS av grad 4

Bevegelses- og nevrokognitiv toksisitet med tegn og symptomer på parkinsonisme

Nevrologisk toksisitet som bevegelses- og nevrokognitiv toksisitet med tegn og symptomer på parkinsonisme er rapportert i studier med CARVYKTI. Et kompleks av symptomer med varierende tidspunkt for forekomst og mer enn ett symptomdomene ble observert, inkludert bevegelse (f.eks. mikrografi, tremor, bradykinesi, rigiditet, lutende kroppsstilling, subbene gange), kognitivt (f.eks. hukommelsestap, oppmerksomhetsforstyrrelse, forvirring) og personlighetsendring (f.eks. reduserte ansiktsuttrykk, flat affekt, maskeansikt, apati), ofte med diffus inntreden (f.eks. mikrografi, flat affekt), som hos noen pasienter progredierte til tap av arbeidsevne eller evne til egenomsorg. De fleste av disse pasientene hadde en kombinasjon av to eller flere faktorer, slik som stor tumormengde ved baseline (benmargsplasmaceller ≥ 80 % eller serum M-topp ≥ 5 g/dl eller fri lett kjede i serum ≥ 5000 mg/l), tidligere CRS av grad 2 eller høyere, tidligere ICANS og høy og vedvarende CAR-T-celleekspansjon. Behandling med levodopa/karbidopa (n = 4) forbedret ikke symptomatologien hos disse pasientene.

Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på parkinsonisme som også kan oppstå på et senere tidspunkt, og gis støttebehandling.

Guillain-Barrés syndrom

Guillain-Barrés syndrom (GBS) er rapportert etter behandling med CARVYKTI. Symptomer rapportert omfatter de som er sammenfallende med Miller-Fisher-varianten av GBS, motorisk svakhet, taleforstyrrelser og polyradikulonevritt (se pkt. 4.8).

Pasienter skal overvåkes for GBS. Pasienter med perifer nevropati skal evalueres for GBS. Behandling med intravenøst immunglobulin (IVIG) og eskalering til plasmaferese skal vurderes, avhengig av toksisitetens alvorlighetsgrad.

Perifer nevropati

Forekomst av perifer nevropati, inkludert sensorisk, motorisk og sensorimotorisk, er rapportert i studier med CARVYKTI.

Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på perifere nevropatier. Behandling med korte kurer med systemiske kortikosteroider skal vurderes, avhengig av alvorlighetsgrad og progresjon av tegn og symptomer.

Kranienervelammelser

Forekomst av lammelser i kranienerve 7, 3, 5 eller 6, hvorav noen var bilaterale, forverring av kranienervelammelse etter bedring og forekomst av perifer nevropati hos pasienter med kranienervelammelse er rapportert i studier med CARVYKTI.

Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på kranienervelammelser. Behandling med korte kurer med systemiske kortikosteroider skal vurderes, avhengig av alvorlighetsgrad og progresjon av tegn og symptomer.

Langvarige og tilbakevendende cytopenier

Pasienter kan ha cytopenier i flere uker etter lymfodepleterende kjemoterapi og CARVYKTI-infusjon, og skal behandles i henhold til lokale retningslinjer. I studier av CARVYKTI fikk nesten alle pasientene én eller flere cytopenibivirkninger av grad 3 eller 4. Hos de fleste pasientene var median tid fra infusjon til første forekomst av cytopeni av grad 3 eller 4 mindre enn to uker, og hos de fleste pasientene oppsto bedring til grad 2 eller lavere innen dag 30 (se pkt. 4.8).

Blodbildet skal overvåkes før og etter CARVYKTI-infusjon. Ved trombocytopeni skal støttebehandling med transfusjoner vurderes. Langvarig nøytropeni har vært forbundet med økt infeksjonsrisiko. Myeloide vekstfaktorer, særlig GM-CSF, har potensial til å forverre CRS-symptomer og er ikke anbefalt de første 3 ukene etter CARVYKTI, eller før restituerings av CRS.

Alvorlige infeksjoner og febril nøytropeni

Alvorlige infeksjoner, inkludert livstruende eller fatale infeksjoner, forekom hos pasienter etter CARVYKTI-infusjon (se pkt. 4.8).

Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon før og under behandling med CARVYKTI, og gis hensiktsmessig behandling. Profylaktiske antimikrobielle midler skal administreres i henhold til lokale retningslinjer. Det er kjent at infeksjoner kompliserer forløpet og behandlingen av samtidig CRS. Pasienter med klinisk signifikant aktiv infeksjon skal ikke starte med CARVYKTI-behandling før infeksjonen er under kontroll.

Ved febril nøytropeni skal infeksjonen evalueres og behandles hensiktsmessig med bredspektrede antibiotika, væsketilførsel og annen støttebehandling, som medisinsk indisert.

Pasienter som behandles med CARVYKTI kan ha økt risiko for alvorlige/fatale covid-19-infeksjoner. Pasienter skal informeres om viktigheten av forebyggende tiltak.

Virusreakivering

HBV-reakivering, som i noen tilfeller medfører fulminant hepatitt, leversvikt og død, kan forekomme hos pasienter som behandles med legemidler rettet mot B-celler.

Det er for tiden ingen erfaring med tilvirkning av CARVYKTI til pasienter som tester positivt for hiv, aktivt HBV eller aktivt HCV. Screening for HBV, HCV og hiv og andre infeksjøs agens skal foretas før høsting av celler til tilvirkning (se pkt. 4.2).

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi kan oppstå hos pasienter som får CARVYKTI.

Immunoglobulinnivåer skal overvåkes etter behandling med CARVYKTI, og IVIG bør administreres ved IgG < 400 mg/dl. Håndteres i samsvar med standard retningslinjer, inkludert administrasjon av antibiotika- eller antiviral profylakse og overvåkning for infeksjoner.

Sekundære maligniteter

Pasienter som behandles med CARVYKTI kan utvikle sekundære maligniteter. Ett tilfelle av CAR-positivt T-cellelymfom har blitt rapportert i en pågående studie. Pasientene skal overvåkes resten av livet for sekundære maligniteter. Dersom en sekundær malignitet oppstår, skal tilvirker kontaktes for å få instruksjoner om pasientprøver som skal innhentes for testing.

Interferens med virologisk testing

På grunn av begrensede og korte spenn av identisk genetisk informasjon mellom den lentivirale vektoren som brukes til å lage CARVYKTI og hiv, kan noen hiv-nukleinsyretester (NAT) gi et falskt positivt resultat.

Blod-, organ-, vevs- og celledonasjon

Pasienter behandlet med CARVYKTI skal ikke gi blod, organer, vev og celler til transplantasjon. Denne informasjonen er angitt i pasientkortet som skal gis til pasienten.

Overfølsomhet

Allergiske reaksjoner kan oppstå ved infusjon av CARVYKTI. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, herunder anafylaksi, kan skyldes dimetylsulfoksid (DMSO) eller rester av kanamycin i CARVYKTI. Pasienter skal overvåkes nøye i 2 timer etter infusjon for tegn og symptomer på alvorlige reaksjoner. Pasienter skal umiddelbart behandles hensiktsmessig basert på overfølsomhetsreaksjonens alvorlighetsgrad.

Langsiktig oppfølging

Det er forventet at pasientene skrives inn og følges opp i et register, slik at sikkerheten og effekten av CARVYKTI kan forstås bedre på lang sikt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen farmakokinetiske eller farmakodynamiske legemiddelinteraksjonsstudier har blitt utført med CARVYKTI.

Samtidig bruk av legemidler som hemmer T-cellefunksjon har ikke blitt formelt undersøkt. Samtidig bruk av legemidler som stimulerer T-cellefunksjon har ikke blitt undersøkt, og effektene er ikke kjent.

Hos noen pasienter i de kliniske studiene av CARVYKTI var det behov for tocilizumab, kortikosteroider og anakinra til behandling av CRS. CARVYKTI fortsetter å ekspandere og vedvare etter administrering av tocilizumab. I studie MMY2001 hadde pasienter behandlet med tocilizumab (n = 68) henholdsvis 81 % og 72 % høyere CARVYKTI C_{\max} og AUC_{0-28d} , sammenlignet med pasienter (n = 29) som ikke fikk tocilizumab. Pasienter som fikk kortikosteroider (n = 28) hadde henholdsvis 75 % og 112 % høyere C_{\max} og AUC_{0-28d} , sammenlignet med pasienter som ikke fikk kortikosteroider (n = 69). I tillegg hadde pasienter som fikk anakinra (n = 20) henholdsvis 41 % og 72 % høyere C_{\max} og AUC_{0-28d} , sammenlignet med pasienter som ikke fikk anakinra (n = 77). I studie MMY3002 var resultatene vedrørende tocilizumab og kortikosteroider sammenfallende med studie MMY2001.

Levende vaksiner

Det er ikke undersøkt om immunisering med levende virale vaksiner under eller etter behandling med CARVYKTI er trygt. Som en forholdsregel anbefales ikke vaksinasjon med levende virale vaksiner i minst 6 uker før start av lymfodepleterende kjemoterapi, under behandling med CARVYKTI og til immunisering etter behandling med CARVYKTI.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/Prevensjon hos menn og kvinner

Graviditetsstatus hos fertile kvinner skal bekreftes før oppstart av behandling med CARVYKTI. Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å gi anbefalinger med hensyn til hvor lenge prevensjon må brukes etter behandling med CARVYKTI.

I kliniske studier ble fertile kvinner rådet til å bruke en svært sikker prevensjonsmetode, og mannlige pasienter med fertile partnere eller gravide partnere ble instruert om å bruke en barriereprevensjonsmetode frem til ett år etter at pasienten har fått CARVYKTI.

Se preparatomtalen for lymfodepleterende kjemoterapi for informasjon om behovet for prevensjon hos pasienter som får lymfodepleterende kjemoterapi.

Graviditet

Det er ingen tilgjengelige data på bruk av CARVYKTI hos gravide kvinner. Ingen dyrestudier av reproduksjons- eller utviklingstoksisitet har blitt utført med CARVYKTI. Det er ikke kjent om CARVYKTI kan overføres til fosteret og forårsake fostertoksisitet.

CARVYKTI er derfor ikke anbefalt hos kvinner som er gravide eller hos kvinner som kan bli gravide og ikke bruker prevensjon. Gravide kvinner skal informeres om at det kan foreligge risiko for fosteret. Graviditet etter CARVYKTI-behandling skal diskuteres med behandlede lege.

Gravide kvinner som har fått CARVYKTI kan ha hypogammaglobulinemi. Måling av immunoglobulinnivåer hos nyfødte av mødre behandlet med CARVYKTI skal vurderes.

Amming

Det er ukjent om CARVYKTI blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Kvinner som ammer skal informeres om den mulige risikoen for spedbarn som ammes.

Etter administrering av CARVYKTI skal beslutning om å vurdere amming diskuteres med behandlede lege.

Fertilitet

Det er ingen data på effekten av CARVYKTI på fertilitet. Effekter av CARVYKTI på fertilitet hos hanner og hunner har ikke blitt undersøkt i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

CARVYKTI har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

På grunn av potensialet for neurologiske hendelser, har pasienter som får CARVYKTI risiko for endret eller nedsatt bevissthetsnivå eller koordinasjonsevne i 8 uker etter CARVYKTI-infusjon (se pkt. 4.4). Pasienter skal rådes til å avstå fra å kjøre og delta i risikoutsatt arbeid eller aktiviteter, slik som å bruke tunge eller potensielt farlige maskiner, i denne første perioden og ved eventuell ny forekomst av neurologiske symptomer.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til CARVYKTI ble evaluert hos 396 voksne pasienter med myelomatose som fikk CARVYKTI-infusjon i tre åpne kliniske studier: studie MMY2001 (n = 106), som inkluderte pasienter fra hovedkohorten i fase 1b/2 (USA; n = 97) og en tilleggskohort (Japan; n = 9), fase 2-studie MMY2003 (n = 94) og fase 3-studie MMY3002 (n = 196).

De vanligste bivirkningene av CARVYKTI ($\geq 20\%$) var nøyropeni (89 %), pyreksi (84 %), CRS (83 %), trombocytopeni (60 %), anemi (60 %), smerte i muskler og skjelett (38 %), fatigue (35 %), lymfopeni (34 %), leukopeni (33 %), hypotensjon (33 %), diaré (31 %), øvre luftveisinfeksjon (30 %), hypogammaglobulinemi (29 %), transaminaseøkning (25 %), hodepine (24 %), kvalme (23 %) og hoste (21 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 41 % av pasientene; alvorlige bivirkninger rapportert hos $\geq 2\%$ av pasientene var CRS (11 %), pneumoni (7 %), sepsis (5 %), virusinfeksjon (4 %), nøyropeni (4 %), kranienervelammelser (4 %), ICANS (4 %), encefalopati (3 %), bakterieinfeksjon (2 %), øvre luftveisinfeksjon (2 %), gastroenteritt (2 %), febril nøyropeni (2 %), trombocytopeni (2 %), hemofagocytisk lymfohistiocytose (2 %), motorisk dysfunksjon (2 %), dyspné (2 %), diaré (2 %) og nyresvikt (2 %).

De vanligste ($\geq 5\%$) ikke-hematologiske bivirkningene av grad ≥ 3 var transaminaseøkning (11 %), pneumoni (9 %), febril nøyropeni (8 %), sepsis (7 %), økt gammaglutamyltransferase (6 %), hypotensjon (6 %), pyreksi (6 %), bakterieinfeksjon (5 %) og hypogammaglobulinemi (5 %).

De vanligste ($\geq 20\%$) hematologiske bivirkningene av grad ≥ 3 var nøyropeni (88 %), trombocytopeni (44 %), anemi (44 %), lymfopeni (33 %) og leukopeni (32 %).

Bivirkningstabell

Tabell 4 oppsummerer bivirkningene som forekom hos pasienter som fikk CARVYKTI.

Innenfor hvert organclassesystem er bivirkningene rangert etter frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering, hvis relevant, er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad ved bruk av følgende kriterier: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 4: Bivirkninger hos pasienter med myelomatose behandlet med CARVYKTI (n = 396)

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning	Insidens (%)	
			Alle grader	Grad ≥ 3

Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Bakterieinfeksjon* [#]	13	5
		Øvre luftveisinfeksjon*	30	2
		Virusinfeksjon*	17	4
		Pneumoni* [#]	12	9
	Vanlige	Sepsis ^{1#}	9	7
		Gastroenteritt ²	6	1
		Urinveisinfeksjon ³	5	1
Soppinfeksjon*		3	<1	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Nøytropeni*	89	88
		Trombocytopeni	60	44
		Anemi ⁴	60	44
		Leukopeni	33	32
		Lymfopeni	34	33
	Vanlige	Koagulopati ⁵	12	3
		Febril nøytropeni	8	8
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært vanlige	Hypogammaglobulinemi*	29	5
		Cytokinfrigjøringsyndrom [#]	83	4
	Vanlige	Hemofagocytisk lymfocytose [#]	3	2
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Hypokalsemi	16	3
		Hypofosfatemi	17	4
		Redusert appetitt	15	1
		Hypokalemi	17	2
		Hypoalbuminemi	11	<1
		Hyponatremi	10	2
		Hypomagnesemi	12	<1
Hyperferritinemi ⁷	10	2		
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Delirium ⁸	3	<1
		Personlighetsendringer ⁹	3	1
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Encefalopati ^{10#}	10	2
		ICANS (immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom) [#]	11	2
		Motorisk dysfunksjon ¹¹	13	2
		Svimmelhet*	13	1
		Hodepine	24	0
		Søvnforstyrrelser ¹²	10	1
	Vanlige	Afasi ¹³	5	<1
		Kranienervelammelser ¹⁴	7	1
		Parese ¹⁵	1	<1
		Ataksi ¹⁶	4	<1
		Tremor*	5	<1
		Nevrotoksisitet [#]	1	1
	Mindre vanlige	Nevropati, perifer ¹⁷	7	1
Hjertesykdommer	Svært vanlige	Takykardi*	13	1
		Hjertearytmi ¹⁸	4	2
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypotensjon*	33	6
		Hypertensjon	11	4
		Blødning ^{19#}	10	2

	Vanlige	Trombose*	4	1
		Kapillærlekkasjesyndrom	1	0
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Hypoksi*	13	4
		Dyspne ^{20#}	14	3
		Hoste*	21	0
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré ²¹	31	3
		Kvalme	23	<1
		Oppkast	12	0
		Forstoppelse	15	0
	Vanlige	Abdominalsmerte*	8	0
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Hyperbilirubinemi	3	1
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett*	9	0
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Smerte i muskler og skjelett*	38	3
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Nyresvikt ²²	6	4
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Pyreksi	84	6
		Fatigue*	35	4
		Frysninger	14	0
		Ødem ²³	16	1
		Smerte*	11	1
Undersøkelser	Svært vanlige	Transaminaseøkning*	25	11
		Økt gammaglutamyltransferase	10	6
	Vanlige	Økt C-reaktivt protein	7	1
		Økt alkalisk fosfatase i blod	8	3

Bivirkninger er rapportert ved bruk av MedDRA versjon 25.0

Omfatter fatalt/fatale utfall.

* Basert på gruppebetegnelse.

- 1 Sepsis omfatter bakteremi, bakteriell sepsis, candidasepsis, utstyrrelatert bakteremi, enterokokkbakteremi, hemofilussepsis, nøytropen sepsis, pseudomonasbakteremi, pseudomonassepsis, sepsis, septisk sjokk, stafylokokkbakteremi, streptokokksepsis, systemisk candida og urosepsis.
- 2 Gastroenteritt omfatter bakteriell enterokolitt, infeksøs enterokolitt, viral enterokolitt, enterovirusinfeksjon, gastroenteritt, kryptosporidial gastroenteritt, rotavirusgastroenteritt, salmonellagastroenteritt, viral gastroenteritt, gastrointestinal infeksjon og tykktarmsinfeksjon.
- 3 Urinveisinfeksjon omfatter cystitt, escherichia urinveisinfeksjon, urinveisinfeksjon, bakteriell urinveisinfeksjon og viral urinveisinfeksjon.
- 4 Anemi omfatter anemi og jernmangelanemi.
- 5 Koagulopati omfatter forlenget aktivert partiell tromboplastintid, redusert fibrinogen i blod, unormal koagulasjonstest, koagulopati, disseminert intravaskulær koagulasjon, hypofibrinogenemi, økt internasjonal normalisert ratio, økt protrombinnivå og forlenget protrombintid.
- 6 Lymfocytose omfatter økt lymfocytall og lymfocytose.
- 7 Hyperferritinemi omfatter hyperferritinemi og økt serumferritin.
- 8 Delirium omfatter uro, delirium, desorientering, euforisk humør, hallusinasjon, irritabilitet og rastløshet.
- 9 Personlighetsendringer omfatter flat affekt, indifferens, personlighetsendring og reduserte ansiktsuttrykk.
- 10 Encefalopati omfatter amnesi, bradyfreni, forvirringstilstand, nedsatt bevissthetsnivå, oppmerksomhetsforstyrrelse, encefalopati, letargi, hukommelsestap, mental svekkelse, endret mental status, psykomotorisk retardasjon og langsom respons på stimuli.
- 11 Motorisk dysfunksjon omfatter agrafi, dysgrafi, øyelokkspatose, mikrografi, motorisk dysfunksjon, muskelrigiditet, muskelspasmer, stramme muskler, muskelsvakhet, myokloni og parkinsonisme.
- 12 Søvnforstyrrelser omfatter hypersomni, insomni, søvnforstyrrelser og somnolens.
- 13 Afasi omfatter afasi, dysartri, langsom tale og taleforstyrrelser.
- 14 Kranienervelammelser omfatter Bells parese, kranienerveparalyse, ansiktsnervelidelse, ansiktsparalyse, ansiktslammelse, nerve III-paralyse, trigeminusparese og nerve VI-paralyse.
- 15 Parese omfatter hemiparese, parese og peroneal nervelammelse.
- 16 Ataksi omfatter ataksi, balanseforstyrrelser, dysmetri og gangeforstyrrelse.
- 17 Nevropati, perifer omfatter perifer nevropati, perifer motorisk nevropati, perifer sensorimotorisk nevropati, perifer sensorisk nevropati og polynevropati.
- 18 Hjertearytmier omfatter atrieflimmer, atrieflutter, andregrads AV-blokk, supraventrikulær takykardi, ventrikulære ekstrasystoler og ventrikulær takykardi.
- 19 Blødninger omfatter blødning på kateterstedet, hjerneblødning, konjunktivalblødning, kontusjon, epistakse, øyekontusjon, hematemes, hematochezi, hematome, hematuri, hemoptyse, nedre gastrointestinalblødning, lungeblødning, retinablødning, retroperitonealblødning, subaraknoidalblødning og subduralt hematome.
- 20 Dyspné omfatter akutt respirasjonssvikt, dyspné, dyspné ved anstrengelse, respirasjonssvikt, takypné og hvesing.
- 21 Diaré omfatter kolitt og diaré.
- 22 Nyresvikt omfatter akutt nyreskade, økt kreatinin i blod, kronisk nyresykdom, nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon.
- 23 Ødem omfatter ansiktsødem, væskeretensjon, generalisert ødem, hypervolemi, lokalisert ødem, ødem, ødem perifert, palatalt ødem, periorbitalt ødem, perifer hevelse, pulmonal kongesjon og pulmonalt ødem.

Av de 196 pasientene i studie MMY3002, var det 20 pasienter med høy-risikosykdom som fikk tidlig og rask progresjon under overgangsbehandling før infusjon av CARVYKTI, og som fikk påfølgende behandling med CARVYKTI (se pkt. 5.1). Hos én av disse pasientene (5 %) ble det rapportert bevegelses- og nevrokognitiv toksisitet av mild alvorlighetsgrad (grad 1 eller 2). CRS ble rapportert med høyere forekomst av grad 3 og grad 4 (25 %), inkludert CRS-hendelser komplisert av HLH (10 %) eller DIC (10 %). ICANS ble rapportert med høyere forekomst (35 %) og alvorlighetsgrad (10 %) for grad 3. Fem pasienter døde av fatale hendelser relatert til CARVYKTI (2 grunnet blødning i forbindelse med HLH eller DIC og 3 grunnet fatale infeksjoner).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Cytokinfrigjøringsyndrom

CRS ble rapportert hos 83 % av pasientene (n = 330); 79 % (n = 314) av pasientene hadde CRS-hendelser som var grad 1 eller grad 2, 4 % (n = 15) av pasientene hadde CRS-hendelser av grad 3 eller grad 4 og < 1 % (n = 1) av pasientene hadde en CRS-hendelse av grad 5. Nittiåtte prosent av pasientene (n = 323) ble restituert etter CRS. Varigheten av CRS var ≤ 18 dager for alle bortsett fra én pasient, som hadde en CRS-varighet på 97 dager, komplisert av sekundær HLH med påfølgende fatalt

utfall. De vanligste ($\geq 10\%$) tegn eller symptomer forbundet med CRS omfattet pyreksi (81 %), hypotensjon (28 %), økt aspartataminotransferase (ASAT) (12 %) og hypoksi (10 %). Se pkt. 4.4 for overvåknings- og behandlingsveiledning.

Nevrologisk toksisitet

Nevrologisk toksisitet forekom hos 23 % av pasientene ($n = 89$); 5 % ($n = 21$) av pasientene hadde nevrologisk toksisitet av grad 3 eller grad 4 og 1 % ($n = 3$) av pasientene hadde nevrologisk toksisitet av grad 5 (én grunnet ICANS, én grunnet nevrologisk toksisitet med pågående parkinsonisme og én grunnet encefalopati). I tillegg hadde elleve pasienter fatalt utfall med pågående nevrologisk toksisitet ved dødstidspunktet; åtte dødsfall skyldtes infeksjon (inkludert to dødsfall hos pasienter med pågående tegn og symptomer på parkinsonisme, som beskrevet nedenfor), og respirasjonssvikt, hjerte- og respirasjonsstans og intraparenkymal blødning var årsaken til ett dødsfall hver. Se pkt. 4.4 for overvåknings- og behandlingsveiledning.

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksitetssyndrom (ICANS)

I de sammenslåtte studiene ($n = 396$) forekom ICANS hos 11 % av pasientene ($n = 45$), hvorav 2 % ($n = 7$) fikk ICANS av grad 3 eller 4 og $< 1\%$ ($n = 1$) fikk ICANS av grad 5. Symptomer omfattet afasi, langsam tale, dysgrafi, encefalopati, redusert bevissthetsnivå og forvirringstilstand. Median tid fra CARVYKTI-infusjon til første forekomst av ICANS var 8 dager (variasjonsbredde: 2 til 15 dager, unntatt for 1 pasient hvor det oppsto etter 26 dager) og median varighet var 3 dager (variasjonsbredde: 1 til 29 dager, unntatt for 1 pasient med påfølgende fatalt utfall etter 40 dager).

Bevegelses- og nevrokognitiv toksisitet med tegn og symptomer på parkinsonisme

Av de 89 pasientene i de sammenslåtte studiene ($n = 396$) som opplevde nevrotoksitet, hadde ni mannlige pasienter nevrologisk toksisitet med flere tegn og symptomer på parkinsonisme, distinkt fra ICANS. Høyeste toksisitetsgrad av parkinsonisme var: grad 1 ($n = 1$), grad 2 ($n = 2$), grad 3 ($n = 6$). Median tid til forekomst av parkinsonisme var 38,0 dager (variasjonsbredde: 14 til 914 dager) fra infusjon av CARVYKTI. Én pasient (grad 3) døde av nevrologisk toksisitet med pågående parkinsonisme 247 dager etter administrasjon av CARVYKTI, og to pasienter (grad 2 og grad 3) med pågående parkinsonisme døde av infeksjonsårsaker 162 og 119 dager etter administrasjon av CARVYKTI. Én pasient ble restituert (grad 3). De resterende 5 pasientene hadde pågående symptomer på parkinsonisme opptil 996 dager etter administrasjon av CARVYKTI. Alle 9 pasienter hadde en anamnese med tidligere CRS ($n = 1$ grad 1; $n = 6$ grad 2; $n = 1$ grad 3; $n = 1$ grad 4), mens 6 av 9 pasienter hadde tidligere ICANS ($n = 5$ grad 1; $n = 1$ grad 3).

Guillain-Barrés syndrom

I de sammenslåtte studiene ($n = 396$) ble GBS rapportert hos én pasient etter behandling med CARVYKTI. Selv om GBS-symptomer avtok etter behandling med steroider og IVIG, døde pasienten 139 dager etter administrasjon av CARVYKTI, grunnet encefalopati etter gastroenteritt med pågående GBS-symptomer.

Perifer nevropati

I de sammenslåtte studiene ($n = 396$) utviklet 27 pasienter perifer nevropati i form av sensorisk, motorisk eller sensorimotorisk nevropati. Median tid til symptomforekomst var 57 dager (variasjonsbredde: 1 til 914 dager), median varighet av perifer nevropati var 140 dager (variasjonsbredde: 1 til 766 dager), inkludert de med pågående nevropati. Av disse 27 pasientene opplevde 5 pasienter perifer nevropati av grad 3 eller grad 4 (som opphørte hos 1 pasient uten behandling, og var pågående hos de andre 4 pasientene, inkludert én pasient som fikk bedring etter behandling med deksametason). Hos de resterende 22 pasientene med perifer nevropati av grad ≤ 2 , opphørte perifer nevropati uten behandling hos 6 pasienter og etter behandling med duloksetin hos 2 pasienter, og var pågående hos de andre 10 pasientene.

Kranienervelammelser

I de sammenslåtte studiene ($n = 396$) fikk 27 pasienter kranienervelammelser. Median tid til forekomst var 22 dager (variasjonsbredde: 17 til 101 dager) etter infusjon av CARVYKTI, og median tid til opphør var 56 dager (variasjonsbredde: 1 til 209 dager) etter symptomforekomst.

Langvarige og tilbakevendende cytopenier

Cytopenier av grad 3 eller 4 på dag 1 etter dosering, uten bedring til grad 2 eller lavere innen dag 30 etter CARVYKTI-infusjon, omfattet trombocytopeni (33 %), nøytropeni (29 %), lymfopeni (25 %) og anemi (3 %). Etter dag 60 etter CARVYKTI-infusjon hadde 23 %, 21 %, 7 % og 4 % av pasientene en forekomst av henholdsvis lymfopeni, nøytropeni, anemi og trombocytopeni av grad 3 eller 4, etter innledende bedring av cytopeni av grad 3 eller 4.

Tabell 5 lister opp insidens av cytopenier av grad 3 eller grad 4 oppstått etter dosering, uten bedring til grad 2 eller lavere innen henholdsvis dag 30 og dag 60.

Tabell 5: Insidens av langvarige og tilbakevendende cytopenier etter behandling med CARVYKTI (n = 396)

	Grad 3/4 (%) etter dag 1 dosering	Innledende grad 3/4 (%) uten bedring^a til ≤ grad 2 innen dag 30	Innledende grad 3/4 (%) uten bedring^a til ≤ grad 2 innen dag 60	Forekomst av grad 3/4 (%) > dag 60 (etter innledende bedring^a av grad 3/4)
Trombocytopeni	191 (48 %)	132 (33 %)	76 (19 %)	14 (4 %)
Nøytropeni	381 (96 %)	114 (29 %)	44 (11 %)	81 (21 %)
Lymfopeni	391 (99 %)	98 (25 %)	46 (12 %)	90 (23 %)
Anemi	180 (46 %)	11 (3 %)	12 (3 %)	26 (7 %)

^a Laboratorieresultatet med høyeste toksisitetsgrad for en kalenderdag brukes. Definisjon av bedring: må ha 2 påfølgende resultater med grad ≤ 2 på forskjellige dager hvis restitueringsperioden er ≤ 10 dager.

Merknad: Laboratorieresultater vurdert etter dag 1 opptil dag 100 for MMY2001 og MMY2003 eller dag 112 for MMY3002, eller oppstart av påfølgende behandling, avhengig av hva som kommer først, er inkludert i analysen.

Trombocytopeni: Grad 3/4 – trombocytall < 50 000 celler/mikroliter.

Nøytropeni: Grad 3/4 - nøytrofittall < 1 000 celler/mikroliter.

Lymfopeni: Grad 3/4 - lymfocytall < 0,5×10⁹ celler/l.

Anemi: Grad 3 – hemoglobin < 8 g/dl. Grad 4 ikke definert ut fra laboratorieresultat basert på NCI-CTCAE v5.

Prosentandeler er basert på antall behandlede pasienter.

Alvorlige infeksjoner

Infeksjoner forekom hos 52 % av pasientene (n = 206); 17 % av pasientene (n = 66) fikk infeksjoner av grad 3 eller grad 4, og fatale infeksjoner (COVID-19-pneumoni, pneumoni, sepsis, *Clostridium difficile*-kolitt, septisk sjokk, bronkopulmonal aspergillose, psudomonassepsis, nøytrophen sepsis og lungeabscess) forekom hos 4 % av pasientene (n = 17). De hyppigst rapporterte (≥ 2 %) infeksjonene av grad 3 eller høyere var pneumoni, COVID-19-pneumoni og sepsis. Febril nøytropeni ble observert hos 6 % av pasientene, hvorav 2 % fikk alvorlig febril nøytropeni.

Se pkt. 4.4 for overvåknings- og behandlingsveiledning.

Hypogammaglobulinemi

I de sammenslåtte studiene (n = 396) forekom hypogammaglobulinemi hos 30 % av pasientene, hvorav 5 % av pasientene fikk hypogammaglobulinemi av grad 3. Laboratorieverdier for IgG-nivå falt til under 500 mg/dl etter infusjon hos 91 % (359/396) av pasientene behandlet med CARVYKTI. Hypogammaglobulinemi som en bivirkning eller en laboratorieverdi for IgG-nivå under 500 mg/dl forekom hos 92 % (363/396) av pasientene etter infusjon. Femtite prosent av pasientene fikk IVIG etter CARVYKTI enten for en bivirkning eller som profylakse. Se pkt. 4.4 for overvåknings- og behandlingsveiledning.

Immunogenitet

Immunogeniteten til CARVYKTI har blitt evaluert ved bruk av en validert analyse for påvisning av bindende antistoffer mot CARVYKTI før dosering og ved flere tidspunkter etter infusjon. I de sammenslåtte studiene (n = 363) var 23 % (83/363) av pasientene med tilstrekkelige prøver positive for behandlingsrelaterte anti-CAR-antistoffer. Det var ingen klare holdepunkter for at de observerte anti-CAR-antistoffene påvirket kinetikken til CARVYKTI ved innledende ekspansjon og bestandighet, effekt eller sikkerhet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen data vedrørende tegn til eller sekvele etter overdosering med CARVYKTI.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XL05

Virkningsmekanisme

CARVYKTI er en BCMA-rettet immunterapi med genmodifiserte autologe T-celler, som omfatter omprogrammering av pasientens egne T-celler med et transgen som koder for en kimær antigenreseptor (CAR) som identifiserer og eliminerer celler som uttrykker BCMA. BCMA uttrykkes primært på overflaten til maligne myelomatose B-linjeceller, samt på senstadium B-celler og plasmaceller. CARVYKTI CAR-proteinet har to BCMA-rettede enkeltdomeneantistoffer laget for å ha høy aviditet til humant BCMA, et 4-1BB kostimulerende domene og et CD3-zeta (CD3ζ) signaldannende cytoplasmadomene. Ved binding til celler som uttrykker BCMA, øker CAR T-celleaktivering, ekspansjon og eliminasjon av målceller.

Farmakodynamiske effekter

In vitro-eksperimenter med sammensatte kulturer viste at cytotoxicitet og cytokinfrigjøring (interferon-gamma, [IFN-γ], tumornekrosefaktor alfa [TNF-α], interleukin [IL]-2) mediert av ciltakabtagen autoleucel var BCMA-avhengig.

Klinisk effekt og sikkerhet

CARTITUDE-1 (studie MMY2001)

MMY2001 var en åpen, multisenter, fase 1b/2-studie med én behandlingsgruppe som evaluerte effekt og sikkerhet av CARVYKTI ved behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som hadde fått minst 3 tidligere linjer med antityelombehandling, inkludert en proteasomhemmer, et immunmodulerende middel og et anti-CD38-antistoff, og som hadde sykdomsprogresjon ved eller innen 12 måneder etter siste regime. Pasienter med kjent aktiv eller tidligere anamnese med signifikant sykdom i sentralnervesystemet (CNS), inkludert CNS-myelomatose, pasienter tidligere eksponert for anti-BCMA-behandlinger, allogen stamcelletransplantasjon siste 6 måneder før aferese eller pågående behandling med immunsuppressiva, kreatininclearance < 40 ml/minutt, absolutt lymfocytkonsentrasjon < 300/μl, levertransaminaser > 3 ganger øvre normalgrense, hjerteejksjonsfraksjon < 45 % eller aktiv, alvorlig infeksjon ble ekskludert fra studiene.

Totalt 113 pasienter gjennomgikk leukaferese; CARVYKTI ble tilvirket til alle pasienter. Seksten pasienter ble ikke behandlet med CARVYKTI (n = 12 etter leukaferese og n = 4 etter lymfodepleterende terapi), som følge av at pasienten trakk seg (n = 5), progressiv sykdom (n = 2) eller dødsfall (n = 9).

Hos de 97 behandlede pasientene var median tid fra dagen etter mottak av leukaferesemateriell ved tilvirkningsstedet til frigivelse av legemiddel til infusjon 29 dager (variasjonsbredde: 23 til 64 dager), og median tid fra første leukaferese til CARVYKTI-infusjon var 47 dager (variasjonsbredde: 41 til 167 dager).

Etter leukaferease og før administrasjon av CARVYKTI fikk 73 av de 97 pasientene (75 %) overgangsbehandling. De vanligst brukte legemidlene ved overgangsbehandling (≥ 20 % av pasientene) omfattet deksametason: 62 pasienter (63,9 %), bortezomib: 26 pasienter (26,8 %), syklofosamid: 22 pasienter (22,7 %) og pomalidomid: 21 pasienter (21,6 %).

CARVYKTI ble administrert som en intravenøs enkeltinfusjon 5 til 7 dager etter oppstart av lymfodepleterende kjemoterapi (syklofosamid 300 mg/m² intravenøst daglig og fludarabin 30 mg/m² intravenøst daglig i 3 dager). Nittisyv pasienter fikk CARVYKTI i en median dose på $0,71 \times 10^6$ CAR-positiv levedyktige T-celler/kg (variasjonsbredde: 0,51 til $0,95 \times 10^6$ celler/kg). Alle pasientene ble innlagt på sykehus for CARVYKTI-infusjon og i minst 10 dager etterpå.

Tabell 6: Sammendrag av pasientdemografi og baselineparametre

Analysesett	Alle behandlede (n = 97)	Alle gjennomgått leukaferease (n = 113)
Alder (år)		
Kategori n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65 – 75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Median (variasjonsbredde)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)
Kjønn		
Mann n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Kvinne n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Rase		
Urfolk fra Amerika eller Alaska	1 (1)	1 (1)
Asiat	1 (1)	1 (1)
Mørkhudet eller mørkhudet av afrikansk opprinnelse	17 (17,5)	17 (15)
Urfolk fra Hawaii eller andre stillehavsøyer	1 (1)	1 (1)
Hvit	69 (71)	83(73,5)
Sammensatt	0	0
Ikke rapportert	8 (8)	10 (9)
ECOG-skår før infusjon n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
ISS-stadium ved studiebaseline n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
Kreatininclearance/eGFR (MDRD) (ml/minutt/1,73m²)	88,44 (41,8; 242,9)	73,61 (36,2; 177,8)
Median (variasjonsbredde)		
Tid fra første myelomatosediagnose til inklusjon (år)		
Median (variasjonsbredde)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
Forekomst av ekstramedullære plasmacytomer n (%)		
Ja	13 (13)	NA ^a
Nei	84 (87)	NA ^a
Cytogenetisk risiko ved studiebaseline n (%)		
Standard risiko	68 (70)	70 (62)
Høy risiko	23 (24)	28 (25)
Del17p	19 (20)	22 (19,5)
T(4;14)	3 (3)	5 (4)
T(14;16)	2 (2)	3 (3)
Ukjent	6 (6)	15 (13)

Tumor BCMA-uttrykk (%)		
Median (variasjonsbredde)	80 (20; 98)	80 (20; 98)
Antall linjer tidligere behandlinger for myelomatose		
Median (variasjonsbredde)	6 (3; 18)	5 (3; 18)
Tidligere behandling med PI+IMiD+anti-CD38-antistoffer n (%)	97 (100)	113 (100)
Tidligere autolog SCT n (%)	87 (90)	99 (88)
Tidligere allogene SCT n (%)	8 (8)	8 (7)
Refraktær på noe som helst tidspunkt overfor tidligere behandling n (%)	97 (100)	113 (100)
Refraktær overfor PI+IMiD+anti-CD38-antistoff n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Refraktær overfor siste linje av tidligere behandling n (%)	96 (99)	112 (99)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ISS = Internasjonalt stadiesystem; PI = Proteasomhemmer; IMiD = Immunmodulerende legemiddel; SCT = Stamcelletransplantasjon; NA = ikke relevant.

^a Plasmacytomer ble ikke undersøkt før i forkant av lymfodepleksjon.

Effektresultater var basert på samlet responsrate fastslått ved den uavhengige komiteens (IRC) vurdering ved bruk av IMWG-kriterier (se tabell 7).

Tabell 7: Effektresultater for studie MMY2001

Analysesett	Alle behandlede (n = 97)	Alle gjennomgått leukafere-se (n = 113)
Total responsrate (sCR^a + VGPR + PR) n (%)	95 (97,9)	95 (84,1)
95 % KI (%)	(92,7; 99,7)	(76,0; 90,3)
Stringent komplett respons (sCR) ^a n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
Svært god partiell respons (VGPR) n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
Partiell respons (PR) n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
Varighet av respons (DOR) (måneder)^b		
Median (95 % KI)	NE (28,3; NE)	-
DOR hvis beste respons er sCR ^a (måneder)		
Median (95 % KI)	NE (28,3; NE)	-
Tid til respons (måneder)		
Median (variasjonsbredde)	0,95 (0,9; 10,7)	-
MRD-negativitetsrate n (%)^c	56 (57,7)	56 (49,6)
95 % KI (%)	(47,3; 67,7)	(40,0; 59,1)
MRD-negative pasienter med sCR n (%) ^c	42 (43,3)	42 (37,2)
95 % KI (%)	(33,3; 53,7)	(28,3; 46,8)

KI = konfidensintervall, MRD = minimal restsykdom, NE = kan ikke anslås

Merknader: Basert på en median oppfølgingsvarighet på 28 måneder

^a Alle komplette responser var stringent CRer.

^b Anslått DOR-rate var 60,3 % (95 % KI: 49,6 %; 69,5 %) ved 24 måneder og 51,2 % (95 % KI: 39,0 %; 62,1 %) ved 30 måneder.

^c MRD-vurdering (10^{-5} testgrense) kun fra innen 3 måneder etter oppnådd CR/sCR til dødsfall / progresjon / påfølgende behandling (eksklusiv) tas med. Alle komplette responser var stringent CRer. MRD-negativitetsrate [(%) 95 % KI] hos evaluerbare pasienter (n = 61) var 91,8 % (81,9 %; 97,3 %).

CARTITUDE-4 (studie MMY3002)

MMY3002 er en fase 3, randomisert, åpen, multisenterstudie som evaluerte effekt av CARVYKTI ved behandling av pasienter med residiverende og lenalidomidrefraktær myelomatose, som hadde fått minst 1 tidligere behandlingslinje, inkludert en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel. Totalt 419 pasienter ble randomisert til å få enten en sekvens med aferese, overgangsbehandling, lymfodepleksjon og CARVYKTI (n = 208) eller standardbehandling som omfattet legens valg av daratumumab, pomalidomid og deksametason eller bortezomib, pomalidomid og deksametason (n = 211).

Studien ekskluderte pasienter med kjent aktiv eller tidligere anamnese med involvering av sentralnervesystemet, kliniske tegn på meningeal involvering av myelomatose, en anamnese med Parkinsons sykdom eller annen nevrodegenerativ sykdom, tidligere eksponering for andre anti-BCMA-behandlinger eller CAR-T-celleterapi rettet mot ethvert mål, allogen stamcelletransplantasjon siste 6 måneder før aferese eller pågående behandling med immunsuppressiva, eller autolog stamcelletransplantasjon siste 12 uker før aferese.

Av de 419 pasientene som ble randomisert (208 til CARVYKTI og 211 til standardbehandling), var 57 % menn, 75 % var kaukasiere, 3 % var mørkhudede av afroamerikansk opprinnelse og 7 % var av spansk eller latinamerikansk opprinnelse. Median pasientalder var 61 år (variasjonsbredde: 28 til 80 år). Pasientene hadde fått i median 2 (variasjonsbredde: 1 til 3) tidligere behandlingslinjer og 85 % av pasientene hadde fått tidligere autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). Nittini prosent av pasientene var refraktære overfor sin siste tidligere behandlingslinje. Førtiåtte prosent var refraktære overfor en proteasomhemmer (PI) og 100 % var refraktære overfor et immunmodulerende middel.

Alle 208 pasienter randomisert til CARVYKTI-armen gjennomgikk aferese. Etter aferese og før administrasjon av CARVYKTI mottok alle 208 randomiserte pasienter protokollforpliktet overgangsbehandling (standardbehandling). Av disse 208 pasientene ble 12 ikke behandlet med CARVYKTI, som følge av progressiv sykdom (n = 10) eller dødsfall (n = 2), og 20 fikk progresjon før infusjon av CARVYKTI, men kunne få CARVYKTI som påfølgende behandling.

Hos de 176 pasientene som fikk CARVYKTI som studiebehandling, var median tid fra dagen etter mottak av aferesemateriell ved tilvirkningsstedet til frigivelse av legemiddel til infusjon 44 dager (variasjonsbredde: 25 til 127 dager) og median tid fra første aferese til CARVYKTI-infusjon var 79 dager (variasjonsbredde: 45 dager til 246 dager).

CARVYKTI ble administrert som en intravenøs enkeltinfusjon 5 til 7 dager etter oppstart av lymfodepleterende kjemoterapi (syklofosamid 300 mg/m² intravenøst daglig og fludarabin 30 mg/m² intravenøst daglig i 3 dager), i en median dose på 0,71×10⁶ CAR-positiv levedyktige T-celler/kg (variasjonsbredde: 0,39 til 1,07×10⁶ celler/kg).

Det primære effektmålet var progresjonsfri overlevelse (PFS) analysert basert på *Intent-to-treat*-analysesett (tabell 8 og figur 1). Etter en median oppfølging på 15,9 måneder var median PFS 11,8 måneder (95 % KI: 9,7; 13,8) for standardbehandlingsarmen og NE (95 % KI: 22,8; NE) for CARVYKTI-armen (risikoforhold: 0,26 [95 % KI: 0,18; 0,38]). Anslått PFS-rate etter 12 måneder var 75,9 % (95 % KI: 69,4 %; 81,1 %) i CARVYKTI-armen og 48,6 % (95 % KI: 41,5 %; 55,3 %) i standardbehandlingsarmen. I CARVYKTI-armen er anslått median varighet av respons (DOR) ikke nådd. I standardbehandlingsarmen var anslått median DOR 16,6 måneder (95 % KI: 12,9; NE). Etter en median oppfølging på 15,9 måneder var median totaloverlevelse (OS) NE (95 % KI: NE; NE) for CARVYKTI-armen og 26,7 måneder (95 % KI: 22,5; NE) for standardbehandlingsarmen (risikoforhold: 0,78 [95 % KI: 0,50; 1,20]; p-verdi = 0,2551). Oppdaterte OS-resultater ved en median oppfølging på 28,7 måneder er presentert i tabell 8 og figur 2.

Tabell 8: Effekresultater for studie MMY3002 (*Intent-to-treat* analysesett)

	CARVYKTI (n = 208)	Standardbehandling (n = 211)
Progresjonsfri overlevelse^a		
Antall hendelser, n (%)	65 (31,3)	122 (57,8)
Median, måneder [95 % KI] ^b	NE [22,8; NE]	11,8 [9,7; 13,8]
Risikoforhold [95 % KI] ^c	0,26 [0,18; 0,38]	
p-verdi ^d	< 0,0001	
Komplett respons eller bedre rate^a, % [95 % KI]	73,1 [66,5; 79,0]	21,8 [16,4; 28,0]
p-verdi ^e	< 0,0001	
Total responsrate (ORR)^a, % [95 % KI]	84,6 [79,0; 89,2]	67,3 [60,5; 73,6]

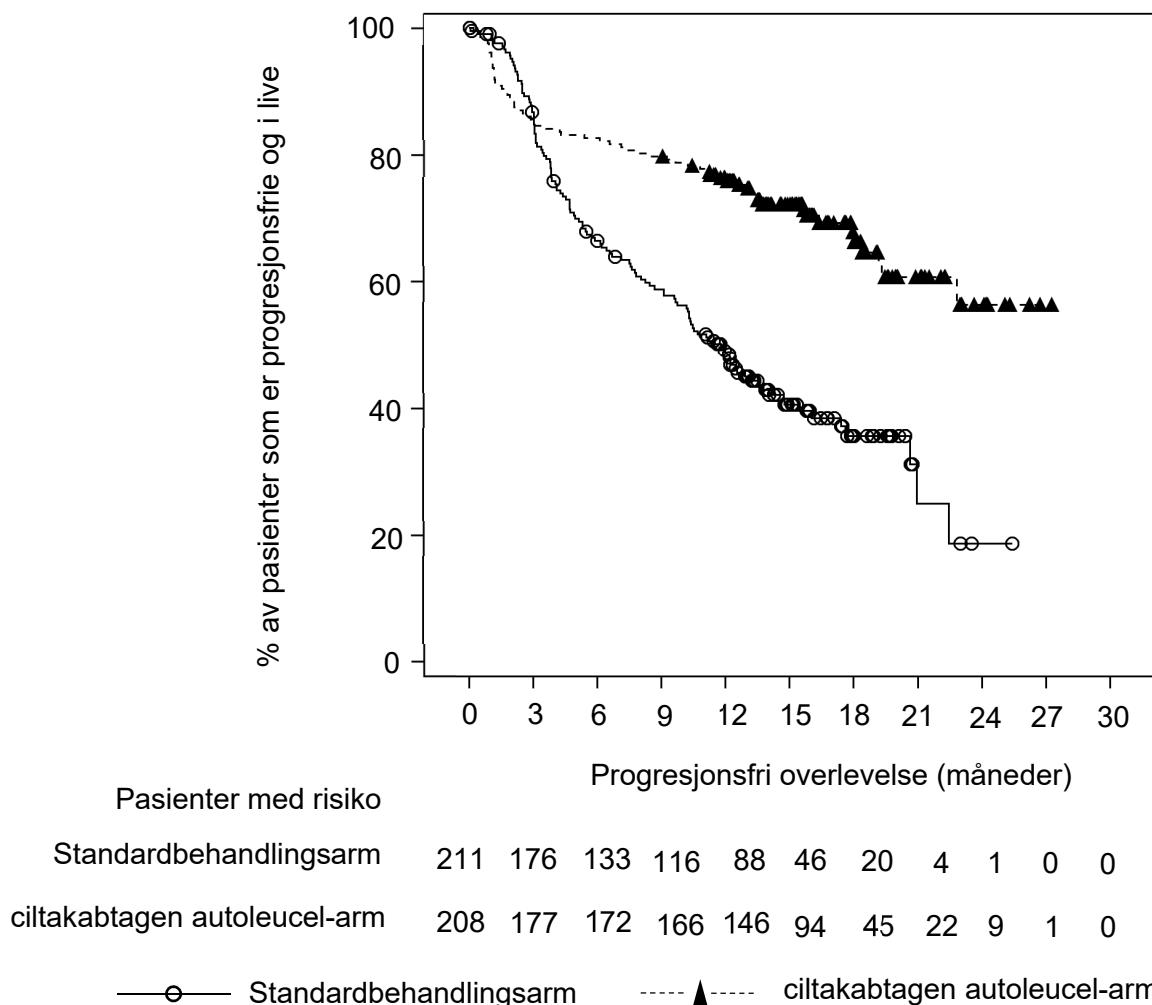
p-verdi ^e	< 0,0001	
Total MRD-negativitetsrate, % [95 % KI]	60,6 [53,6; 67,3]	15,6 [11,0; 21,3]
p-verdi ^f	< 0,0001	
Totaloverlevelse (OS)		
Antall hendelser, n (%)	48 (23,1)	77 (36,5)
Median, måneder [95 % KI] ^b	NE [NE; NE]	NE [34,0; NE]
Risikoforhold [95 % KI] ^g	0,57 [0,40; 0,83]	

NE = kan ikke anslås, KI = konfidensintervall, MRD = minimal restsykdom

Merknader: PFS, responsrate og MRD-negativitetsrate er basert på en median oppfølgingsvarighet på 15,9 måneder. Totaloverlevelse er basert på en median oppfølgingsvarighet på 28,7 måneder.

- ^a Basert på IMWG (*International Myeloma Working Group*)-konsensus, vurdert ved komputerbasert algoritme.
- ^b Kaplan-Meier-estimat.
- ^c Basert på en stratifisert Cox proporsjonal risikomodell, som inkluderte kun PFS-hendelser som oppsto mer enn 8 uker etter randomisering. Et risikoforhold < 1 indikerer en fordel for CARVYKTI-armen. For alle stratifiserte analyser ble stratifisering basert på utprøvers valg (PvD eller DPd), ISS-stadium (I, II, III) og antall tidligere linjer (1 vs. 2 eller 3) som randomisert.
- ^d Stratifisert vektet log-rang-test (vekt på 0 i log-rang-statistikken for de første 8 ukene etter randomisering, og deretter 1).
- ^e Stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel Chi-kvadrattest.
- ^f Fishers eksakte test.
- ^g Basert på en stratifisert Cox proporsjonal risikomodell. Et risikoforhold < 1 indikerer en fordel for CARVYKTI-armen.

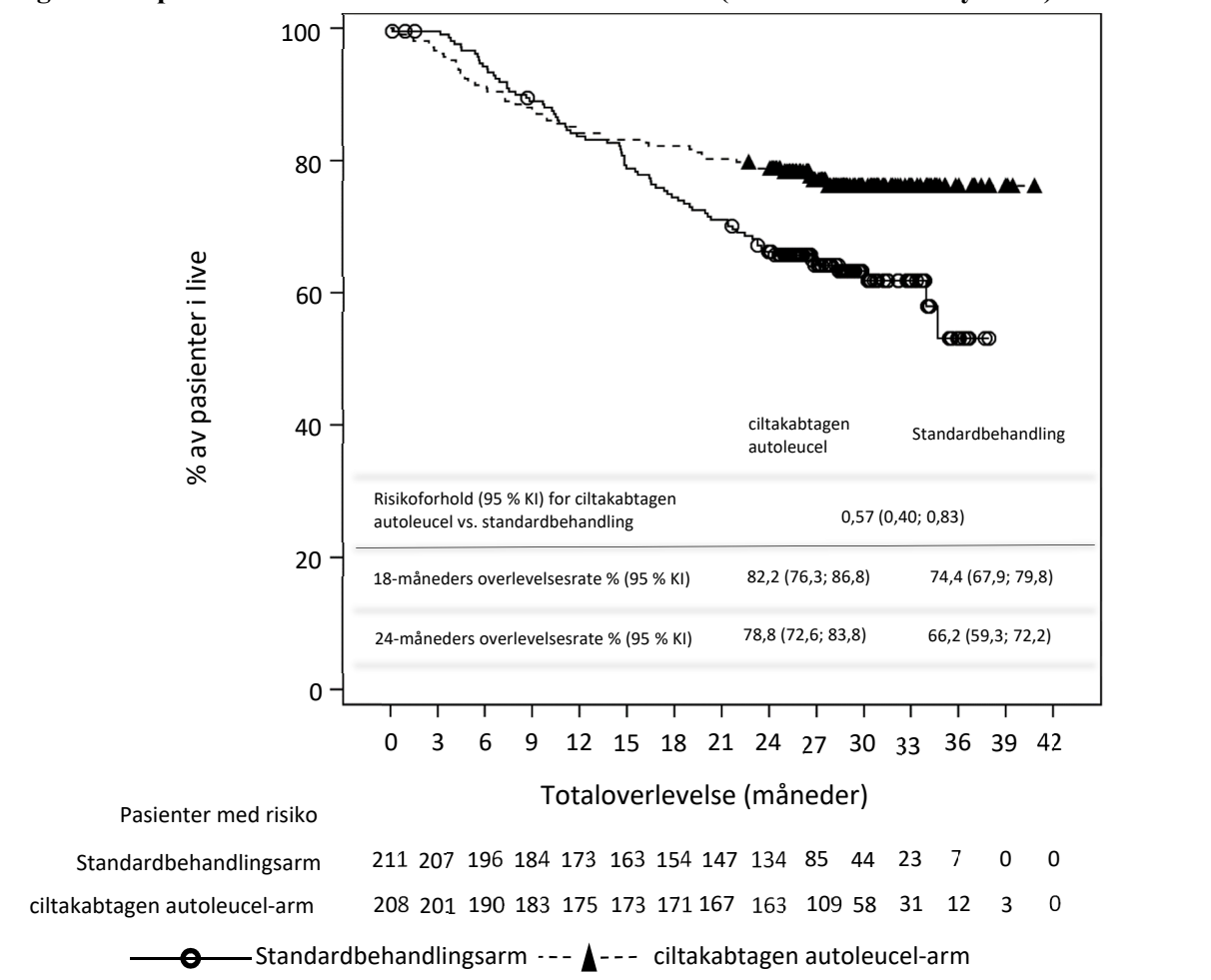
Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for PFS i studie MMY3002 (*Intent-to-treat* analysesett)



Merknad: *Intent-to-treat* analysesett består av pasienter som ble randomisert i studien.

Hos de 176 pasientene som fikk CARVYKTI som studiebehandling, kunne median progresjonsfri overlevelse (PFS) ikke anslås (95 % KI: kan ikke anslås; kan ikke anslås) ved en 12 måneders PFS-rate på 89,7 %. Total responsrate (ORR) hos disse pasientene var 99,4 % (95 % KI: 96,9 %; 100,0 %). CR/sCR-raten var 86,4 % (95 % KI: 80,4 %; 91,1 %).

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for OS i studie MMY3002 (Intent-to-treat analysesett)



Merknad: *Intent-to-treat* analysesett består av pasienter som ble randomisert i studien. Totaloverlevelse er basert på en median oppfølgingsvarighet på 28,7 måneder.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med CARVYKTI i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved myelomatose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til CARVYKTI ble undersøkt hos 97 voksne pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose i studie MMY2001 som fikk en enkeltinfusjon med CARVYKTI med mediandosen $0,71 \times 10^6$ CAR-positive levedyktige T-celler/kg (variasjonsbredde: $0,51 \times 10^6$ til $0,95 \times 10^6$ celler/kg).

Etter en enkeltinfusjon hadde CARVYKTI en innledende ekspansjonsfase etterfulgt av et raskt fall og deretter et langsommere fall. Det ble imidlertid observert stor interindividuell variasjon.

Tabell 9: Farmakokinetiske parametre for CARVYKTI hos pasienter med myelomatose

Parameter	Oppsummerende statistikk	n = 97
C_{max} (kopier/ μg genomisk DNA)	Gjennomsnitt (SD); n	48 692 (27 174); 97

t_{\max} (dag)	Median (variasjonsbredde); n	12,71 (8,73 – 329,77); 97
AUC _{0-28d} (kopier*dag/ μ g genomisk DNA)	Gjennomsnitt (SD); n	504 496 (385 380); 97
AUC _{0-last} (kopier*dag/ μ g genomisk DNA)	Gjennomsnitt (SD); n	1 098 030 (1 387 010); 97
AUC _{0-6m} (kopier*dag/ μ g genomisk DNA)	Gjennomsnitt (SD); n	1 033 373 (1 355 394); 96
$t_{1/2}$ (dag)	Gjennomsnitt (SD); n	23,5 (24,2); 42
t_{last} (dag)	Median (variasjonsbredde); n	125,90 (20,04 – 702,12); 97

Etter celleekspansjon ble den vedvarende fasen av CARVYKTI observert for alle pasienter. Ved analysetidspunktet (n = 65) var median tid før CAR-transgennivåer i perifert blod returnerte til baselinenivået fra før dosering ca. 100 dager (variasjonsbredde: 28-365 dager) etter infusjon. Farmakokinetikken til CARVYKTI ble undersøkt hos 176 voksne pasienter med lenalidomidrefraktær myelomatose i studie MMY3002 og var generelt sammenfallende med den i studie MMY2001.

Påviselig CARVYKTI-eksponering i benmarg indikerer distribusjon av CARVYKTI fra systemisk sirkulasjon til benmarg. Tilsvarende som transgennivåer i blod, falt transgennivåer i benmarg over tid og med stor interindividuell variasjon.

Spesielle populasjoner

Farmakokinetikken til CARVYKTI (C_{\max} og AUC_{0-28d}) ble ikke påvirket av alder (variasjonsbredde: 27-78 år, inkludert pasienter < 65 år (n = 215; 64,8 %), 65-75 år (n = 105; 31,6 %) og > 75 år (n = 12; 3,6 %).

Farmakokinetikken til CARVYKTI (C_{\max} og AUC_{0-28d}) ble heller ikke påvirket av kjønn, kroppsvekt og etnisitet.

Nedsatt nyrefunksjon

Studier av nedsatt nyrefunksjon ble ikke utført med CARVYKTI. CARVYKTI C_{\max} og AUC_{0-28d} hos pasienter med mild nyredysfunksjon (60 ml/minutt \leq kreatininclearance [CRCL] < 90 ml/minutt) eller moderat nyredysfunksjon (30 ml/minutt \leq kreatininclearance < 60 ml/minutt) var lik den hos pasienter med normal nyrefunksjon (CRCL \geq 90 ml/minutt).

Nedsatt leverfunksjon

Studier av nedsatt leverfunksjon ble ikke utført med CARVYKTI. CARVYKTI C_{\max} og AUC_{0-28d} var lik hos pasienter med mild leverdysfunksjon [(totalbilirubin \leq øvre normalgrense (ULN) og aspartataminotransferase > ULN) eller (ULN < totalbilirubin \leq 1,5 ganger ULN)] og pasienter med normal leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

CARVYKTI består av genmodifiserte humane T-celler. Det finnes derfor ingen representative *in vitro*-undersøkelser, *ex vivo*-modeller eller *in vivo*-modeller som nøyaktig kan forklare de toksikologiske egenskapene til det humane legemidlet. Derfor ble tradisjonelle toksikologistudier som brukes ved legemiddelutvikling ikke gjennomført.

Karsinogenitet og mutagenitet

Ingen studier av genotoksisitet eller karsinogenitet har blitt utført.

Risikoen for at insersjonsmutagenese oppstår under tilvirkning av CARVYKTI etter transduksjon av autologe humane T-celler med en integrerende lentiviral vektor (LV) ble undersøkt ved evaluering av integrasjonsmønsteret til vektoren i CARVYKTI før infusjon. Denne analysen av genomisk insersjonssted ble utført med CARVYKTI-produkter fra 7 prøver fra 6 myelomatosepasienter og fra 3 prøver fra 3 friske donorer. Det var ingen tegn til preferensiell integrasjon nær aktuelle gener.

Reproduksjonstoksikologi

Ingen dyrestudier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet har blitt utført med CARVYKTI. Ingen studier har blitt utført for å evaluere effektene av CARVYKTI på fertilitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Cryostor CS5 (inneholder dimetylsulfoksid)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

9 måneder.

Etter tining: Maksimalt 2,5 timer ved romtemperatur (20 °C til 25 °C). CARVYKTI-infusjonen skal administreres umiddelbart etter tining og fullføres innen 2,5 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

CARVYKTI skal oppbevares og transporteres i dampfasen av flytende nitrogen (≤ -120 °C) og skal holdes fryst til pasienten er klar til å behandles, slik at levedyktige celler er tilgjengelige og kan administreres til pasienten.

Tinte legemidler skal ikke ristes, fryses på nytt eller oppbevares i kjøleskap.

Oppbevar infusjonsposen i frysekassetten av aluminium.

For oppbevaringsbetingelser etter tining av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrasjon eller implantasjon

Etylenvinylacetat (EVA) infusjonspose med forseglet tilførselsslange og to tilgjengelige spike-porter, inneholdende 30 ml (50 ml pose) eller 70 ml (250 ml pose) celledispersjon.

Hver infusjonspose er pakket i en frysekassett av aluminium.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

CARVYKTI skal ikke bestråles da dette kan inaktivere legemidlet.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

På institusjonen skal CARVYKTI transporteres i lukkede, knusesikre, lekkasjesikre beholdere.

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Helsepersonell som håndterer CARVYKTI, skal ta egnede forholdsregler (bruke vernehansker, verneklær og øyevern) for å unngå infeksjonssykdommer potensielt blir overført.

CARVYKTI skal til enhver tid holdes ≤ -120 °C, til innholdet i posen tines for infusjon.

Klargjøring før administrasjon

Tidspunktet for tining av CARVYKTI og infusjon skal koordineres; infusjonstidspunktet skal bekreftes på forhånd, og starttidspunktet for tining skal justeres slik at CARVYKTI er tilgjengelig for infusjon når pasienten er klar. Legemidlet skal administreres umiddelbart etter tining, og infusjonen skal fullføres innen 2,5 timer.

- Før klargjøring av CARVYKTI skal pasientidentitet bekreftes ved å sammenholde pasientens identitet med pasientinformasjonen på frysekassetten med CARVYKTI og Lot informasjonsarket. Infusjonsposen med CARVYKTI skal ikke tas ut av frysekassetten dersom informasjonen på den pasientspesifikke etiketten ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.
- Når pasientidentifikasjonen er bekreftet, skal infusjonsposen med CARVYKTI tas ut av frysekassetten.
- Infusjonsposen skal undersøkes før og etter tining for eventuelle skader på beholderen, slik som rifter og sprekker. Dersom posen er skadet skal legemidlet ikke administreres, og **Janssen-Cilag International NV** skal kontaktes.

Tining

- Infusjonsposen skal plasseres i en plastpose som kan forsegles før tining.
- CARVYKTI skal tines ved $37\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ enten i vannbad eller enhet for tørr tining til det ikke er synlig is i infusjonsposen. Total tid fra oppstart av tining til fullført tining skal ikke være mer enn 15 minutter.
- Infusjonsposen skal tas ut av den forseglede plastposen og tørkes av. Innholdet i infusjonsposen skal blandes forsiktig for å løse opp klumper av cellulært materiale. Dersom det er synlige celleklumper, skal man fortsette å blande innholdet i posen forsiktig. Små klumper av cellulært materiale skal løses opp ved forsiktig manuell blanding. CARVYKTI skal ikke prefiltreres over i en annen beholder, vaskes, spennes ned og/eller resuspenderes i nytt medium før infusjon.
- Etter tining skal legemidlet ikke fryses på nytt eller oppbevares i kjøleskap.

Administrasjon

- CARVYKTI er kun til autolog engangsbruk.
- Sørg for at tocilizumab og nødutstyr er tilgjengelig før infusjon og i restitueringsperioden.
- Bekreft at pasientens identitet samsvarer med pasientinformasjonen på infusjonsposen med CARVYKTI og Lot informasjonsarket. CARVYKTI skal ikke infunderes dersom informasjonen på den pasientspesifikke etiketten ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.
- Etter tining skal hele innholdet i CARVYKTI-posen administreres ved intravenøs infusjon innen 2,5 timer ved romtemperatur (20 °C til 25 °C), ved bruk av infusjonssett med in-line filter. Infusjonen tar vanligvis mindre enn 60 minutter.
- Bruk IKKE et filter til leukoreduksjon.
- Bland posens innhold forsiktig under CARVYKTI-infusjon for å løse opp celleklumper.
- Etter at alt innholdet i CARVYKTI-posen er infundert, skyll tilførselsslangen, inkludert in-line filteret, med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å sikre at alt legemiddel administreres.

Forholdsregler ved destruksjon av dette legemidlet

Ikke anvendte legemidler og alle materialer som har vært i kontakt med CARVYKTI (fast og flytende avfall), skal håndteres og kastes som potensielt smittefarlig avfall i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale.

Tiltak ved utilsiktet eksponering

Lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale skal følges ved utilsiktet eksponering. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med CARVYKTI, skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1648/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. mai 2022

Dato for siste fornyelse: 11. mars 2024

10. OPPDATERINGSDATO

MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6. måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Program for kontrollert distribusjon og tilgjengelighet av tocilizumab

For å minimere risikoen for CRS (inkludert HLH) og nevrotoksisitet (inkludert ICANS og annen nevrotoksisitet) forbundet med behandling med CARVYKTI, vil innehaver av markedsføringstillatelsen sørge for at sentre som utleverer CARVYKTI er kvalifisert i samsvar med avtalt program for kontrollert distribusjon ved å:

- sørge for umiddelbar tilgang på senteret til én dose tocilizumab per pasient før CARVYKTI-infusjon. Behandlingssenteret skal ha tilgang til en ytterligere dose tocilizumab innen 8 timer etter hver foregående dose. I eksepsjonelle tilfeller hvor tocilizumab ikke er tilgjengelig som følge av en mangelsituasjon som er oppført i legemiddelmangel-katalogen til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), vil innehaver av markedsføringstillatelsen sørge for at egnede alternative behandlinger for CRS, istedet for tocilizumab, er tilgjengelige på senteret.

CARVYKTI vil kun bli levert til sentre som er kvalifisert og kun hvis helsepersonellet som er involvert i behandling av pasienten har fullført opplæringsprogrammet for helsepersonell.

Opplæringsprogram: Før lansering av CARVYKTI i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen avtale innholdet og formatet på opplæringsmateriellet med nasjonal kompetent myndighet.

Opplæringsprogram for helsepersonell

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at i hvert medlemsland hvor CARVYKTI markedsføres, skal alt helsepersonell som forventes å forskrive, utlevere og administrere CARVYKTI få veiledning:

- for å øke oppmerksomheten rundt CRS (inkludert HLH) og nevrotoksisitet (inkludert ICANS og annen nevrotoksisitet) og relevant overvåkning, forebygging og behandling av dette, inkludert viktigheten av tilgjengelighet av tocilizumab på senteret før en pasient behandles.
- for å støtte pasientveiledning om relevant informasjon.
- om rapportering av disse alvorlige bivirkningene forbundet med CARVYKTI.
- før behandling av en pasient, for å sørge for at tocilizumab til hver pasient er tilgjengelig på senteret; i eksepsjonelle tilfeller hvor tocilizumab ikke er tilgjengelig som følge av en mangelsituasjon som er oppført i legemiddelmangel-katalogen til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), sørge for at egnede alternative behandlinger for CRS er tilgjengelige på senteret.

Opplæring innen legemiddelhåndtering:

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alt helsepersonell og annet personell involvert i transport, oppbevaring, tining, klargjøring eller håndtering av CARVYKTI skal få opplæring:

- for å øke oppmerksomheten rundt den viktige potensielle risikoen for at cellenes levedyktighet reduseres som følge av feil håndtering eller klargjøring av legemidlet.
- for å gi veiledning om forholdsregler før håndtering eller administrering av CARVYKTI (dvs. hvordan sjekke legemidlet før administrasjon, hvordan tine det og hvordan administrere det).

Opplæringsprogram for pasienter

For å informere og forklare pasienter om:

- risikoen for CRS (inkludert HLH) og nevrotoksisitet (inkludert ICANS og annen nevrotoksisitet) forbundet med CARVYKTI og øke oppmerksomheten rundt symptomer som krever umiddelbar legehjelp.
- nødvendigheten av å alltid ha med seg pasientkortet og vise det til helsepersonell som gir

behandling (inkludert nødbehandling), slik at de kan kontakte helsepersonellet som er ansvarlig for CAR-T-behandlingen.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å ytterligere beskrive langtidssikkerhet og -effekt av CARVYKTI innenfor den indiserte populasjonen med residiverende og refraktær myelomatose, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene av den langsiktige oppfølgingsstudien for deltakere tidligere behandlet med ciltakabtagen autoleucel.	Juni 2043
For å ytterligere beskrive langtidssikkerhet av CARVYKTI innenfor den indiserte populasjonen med residiverende og refraktær myelomatose, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultatene av en observasjonsstudie av sikkerhet etter markedsføring basert på et register.	Desember 2042
For å ytterligere beskrive langtidssikkerhet av CARVYKTI innenfor den indiserte populasjonen med residiverende og refraktær myelomatose, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultatene av en observasjonsstudie av sikkerhet etter markedsføring basert på pasientdata hovedsakelig fra EU-regionen.	Desember 2042

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE BEHOLDER (FRYSEKASSETT)

1. LEGEMIDLETS NAVN

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ celler infusjonsvæske, dispersjon
ciltakabtagen autoleucel (CAR+ levedyktige T-celler)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Dette legemidlet inneholder celler som stammer fra mennesker.

Autologe humane T-celler genmodifisert *ex vivo* ved hjelp av en replikasjonsinkompetent lentiviral vektor som koder for en anti-BCMA-kimær antigenreseptor (CAR).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Cryostor CS5 (inneholder dimetylsulfoksid).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon

30 ml eller 70 ml celledispersjon per pose.

Se Lot informasjonsark.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Skal ikke bestråles.

Bruk IKKE et filter til leukoreduksjon.

Skal ikke ristes.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

Sørg for sikker identifisering av tiltenkt mottaker og preparat.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedfrosset ≤ -120 °C i dampfasen av flytende nitrogen.
Legemidlet skal kun tines rett før bruk.
Skal ikke fryses på nytt.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Ikke anvendte legemidler eller avfallsmaterialer skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1648/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot:
Pasientnavn:
Pasientens DOB:
SEC:
Pose-ID:
Ordre-ID:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

INFUSJONSPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ celler infusjonsvæske, dispersjon
ciltakabtagen autoleucel (CAR+ levedyktige T-celler)
Kun til intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot:
Pasientnavn:
Pasientens DOB:
SEC:
Pose-ID:
Ordre-ID:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

30 ml eller 70 ml celledispersjon per pose.
Se Lot informasjonsark.

6. ANNET

Kun til autolog bruk.
Verifiser pasient-ID.

OPPLYSNINGER SOM SKAL VISES PÅ LOT INFORMASJONSARKET SOM ER MED HVER FORSENDELSE FOR ÉN PASIENT**1. LEGEMIDLETS NAVN**

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ celler infusjonsvæske, dispersjon
ciltakabtagen autoleucel (CAR+ levedyktige T-celler)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Autologe humane T-celler genmodifisert *ex vivo* ved hjelp av en replikasjonsinkompetent lentiviral vektor som koder for en anti-BCMA-kimær antigenreseptor (CAR).
Dette legemidlet inneholder celler som stammer fra mennesker.

3. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER, OG LEGEMIDDELDOSE

	Pose-ID	Pasientvekt (kg)	Totalvolum (ml)	Legemiddeldose per pose

Én frysekassett av aluminium inneholder én separat pakket steril infusjonspose.

Måldosen er $0,75 \times 10^6$ CAR-positive levedyktige T-celler/kg kroppsvekt (ikke overstige 1×10^8 CAR-positive levedyktige T-celler).

Pasienter som veier 100 kg eller mindre: $0,5 - 1 \times 10^6$ CAR-positive levedyktige T-celler/kg kroppsvekt.

Pasienter som veier over 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^8$ CAR-positive levedyktige T-celler (ikke vektbasert).

4. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

5. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

TA VARE PÅ DETTE DOKUMENTET, OG HA DET TILGJENGELIG NÅR ADMINISTRASJON AV CARVYKTI FORBEREDES

Kun til autolog bruk.

Skal ikke bestråles.

Bruk IKKE et filter til leukoreduksjon.

Skal ikke ristes.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

Sørg for sikker identifisering av tiltenkt mottaker og preparat.

6. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedfrosset (≤ -120 °C). Oppbevar infusjonsposen i frysekassetten av aluminium til alt er klart til tining og administrasjon. Plasser infusjonsposen i en plastpose som kan

forsegles før tining. Bryt ikke forseglingen på ytterposen før etter tining. Skal ikke fryses på nytt etter tining.

7. UTLØPSDATO OG ANNEN BATCHSPESIFIKK INFORMASJON

Tilvirket av:	
Tilvirkningsdato:	
Utløpsdato:	DD/MM/ÅÅÅÅ

8. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Ikke anvendte legemidler eller avfallsmaterialer skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

9. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

PASIENTINFORMASJON

Lot:

Pasientnavn:

Pasientens DOB:

SEC:

Ordre-ID:

10. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

11. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1648/001

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ celler infusjonsvæske, dispersjon ciltakabtagen autoleucel (CAR+ levedyktige T-celler)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Legen eller sykepleieren vil gi deg et pasientkort med viktig sikkerhetsinformasjon om behandlingen med CARVYKTI. Les det nøye, og følg instruksjonene på det.
- Ha alltid med deg pasientkortet. Det skal alltid vises fram for lege eller sykepleier når du oppsøker dem, eller dersom du drar til sykehuset.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva CARVYKTI er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får CARVYKTI
3. Hvordan CARVYKTI gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CARVYKTI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva CARVYKTI er og hva det brukes mot

- CARVYKTI er en type legemiddel som kalles "genmodifisert celleterapi" som lages spesielt til deg av dine egne hvite blodceller, som kalles T-celler.
- CARVYKTI brukes til å behandle voksne pasienter med kreft i benmargen kalt myelomatose. Det gis når minst én annen behandling ikke har virket.

Hvordan CARVYKTI virker

- De hvite blodcellene som tas fra blodet ditt modifiseres i laboratoriet hvor det settes inn et gen som gjør at de kan lage et protein som kalles kimær antigenreseptor (CAR).
- CAR kan feste seg til et spesifikt protein på overflaten til myelomceller, slik at dine hvite blodceller kan gjenkjenne og angripe myelomcellene.

2. Hva du må vite før du får CARVYKTI

Du må ikke få CARVYKTI

- dersom du er allergisk overfor noen av innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor noen av innholdsstoffene i legemidlene du skal få for å redusere antallet hvite blodceller i blodet ditt (lymfodepleterende regime) før behandling med CARVYKTI (se også avsnitt 3, Hvordan CARVYKTI gis).

Snakk med lege dersom du tror at du kan være allergisk.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du får CARVYKTI dersom du har:

- nåværende eller tidligere problemer med nervesystemet - slik som anfall, slag, nytt eller forverret hukommelsestap
- problemer med lunger, hjerte eller blodtrykk (lavt eller økt)
- lever- eller nyreproblemer
- tegn eller symptomer på transplantat-mot-vert-sykdom. Dette oppstår når transplanterte celler angriper kroppen din og forårsaker symptomer som utslett, kvalme, oppkast, diaré og blodig avføring.

Snakk med lege før du får CARVYKTI hvis noen av det ovenfor gjelder deg (eller du ikke er sikker).

Prøver og kontroller

Før du får CARVYKTI vil legen:

- sjekke nivået av blodceller i blodet ditt
- sjekke lunger, hjerte og blodtrykk
- se etter tegn på infeksjon - en infeksjon vil bli behandlet før du får CARVYKTI
- kontrollere om din kreft er i forverring
- sjekke for hepatitt B-, hepatitt C- eller hiv-infeksjon
- sjekke om du har fått en vaksine de siste 6 ukene eller planlegger å få en de neste månedene.

Etter behandling med CARVYKTI vil legen:

- regelmessig sjekke blodet ditt, da antall blodceller og andre blodkomponenter kan reduseres.
- Snakk med lege umiddelbart dersom du får feber, frysninger eller tegn eller symptomer på en infeksjon, er trett eller får blåmerker eller blødninger.

Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger

Det er noen alvorlige bivirkninger som du må snakke med lege eller sykepleier om umiddelbart, og som kan kreve at du får umiddelbar medisinsk behandling. Se avsnitt 4 under "Alvorlige bivirkninger".

Barn og ungdom

CARVYKTI skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år da legemidlet ikke har vært undersøkt i denne aldersgruppen og det ikke er kjent om det er trygt og effektivt.

Andre legemidler og CARVYKTI

Snakk med lege eller sykepleier før du får CARVYKTI dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk særlig med lege eller sykepleier dersom du bruker:

- legemidler som svekker immunsystemet, slik som kortikosteroider.
- Disse legemidlene kan påvirke effekten til CARVYKTI.

Vaksiner og CARVYKTI

Du skal ikke få visse vaksiner som kalles levende vaksiner:

- de siste 6 ukene før du får den kortvarige kuren med kjemoterapi (som kalles lymfodepleterende kjemoterapi) for å klargjøre kroppen din for CARVYKTI-cellene.
- etter CARVYKTI-behandling mens immunsystemet gjenoppbygges.

Snakk med lege hvis du har behov for å ta vaksiner.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- Dette er fordi effektene av CARVYKTI hos gravide eller ammende kvinner ikke er kjent.
- CARVYKTI kan skade ditt ufødte barn eller barnet du ammer.

Snakk med lege umiddelbart dersom du er gravid eller tror du kan være gravid etter behandling med CARVYKTI.

Du skal ta en graviditetstest før behandlingen starter. CARVYKTI skal kun gis hvis resultatet viser at du ikke er gravid.

Dersom du har fått CARVYKTI-behandling, skal du diskutere eventuelle planer om fremtidige graviditeter med legen.

Kjøring og bruk av maskiner

CARVYKTI kan i stor grad påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner ved å forårsake bivirkninger som:

- tretthet
- balanse- og koordinasjonsvansker
- forvirring, svakhet eller svimmelhet.

Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner før minst 8 uker etter at du har fått CARVYKTI og dersom disse symptomene kommer tilbake.

CARVYKTI inneholder dimetylsulfoksid (DMSO) og kanamycin

Dette legemidlet inneholder DMSO (et stoff som brukes til å bevare frosne celler) og kan inneholde spor av kanamycin (et aminoglykosidantibiotikum), som begge noen ganger kan forårsake allergiske reaksjoner. Legen vil overvåke deg for tegn på en mulig allergisk reaksjon.

3. Hvordan CARVYKTI gis

CARVYKTI vil alltid bli gitt til deg av helsepersonell ved et kvalifisert behandlingssenter.

Å lage CARVYKTI av dine egne blodceller

CARVYKTI lages av dine egne hvite blodceller. Dine blodceller vil bli høstet fra deg for å lage legemidlet ditt.

- Legen vil ta litt av blodet ditt ved bruk av et kateter (slange) som settes inn i en blodåre.
- Noen av de hvite blodcellene separeres fra blodet - resten av blodet returneres til blodåren. Denne prosessen kalles "leukaferese".
- Denne prosessen kan ta 3 til 6 timer og må kanskje gjentas.
- De hvite blodcellene dine sendes til produksjonssenteret hvor de modifiseres for å lage CARVYKTI. Denne prosessen tar ca. 4 uker.
- Mens CARVYKTI lages kan du få andre legemidler til behandling av myelomatosen, slik at den ikke forverres.

Legemidler som gis før CARVYKTI-behandling

Noen dager før vil du få behandling som kalles "lymfodepleterende regime" for å klargjøre kroppen din til å få CARVYKTI. Denne behandlingen reduserer antallet hvite blodceller i blodet ditt, slik at de genmodifiserte hvite blodcellene i CARVYKTI kan øke i antall når de returneres til kroppen din.

30 til 60 minutter før kan du få andre legemidler. Dette kan omfatte:

- Antihistaminlegemidler mot en allergisk reaksjon - slik som difenhydramin.
- Legemidler mot feber - slik som paracetamol.

Legen eller sykepleieren vil sjekke grundig at CARVYKTI-behandlingen du får kommer fra dine egne hvite blodceller.

Hvordan du gis CARVYKTI

CARVYKTI er en engangsbehandling. Den vil ikke bli gitt til deg flere ganger.

- Legen eller sykepleieren gir deg CARVYKTI som et drypp i blodåren. Dette kalles en "intravenøs infusjon" og tar vanligvis mindre enn 60 minutter.

CARVYKTI er den genmodifiserte versjonen av dine hvite blodceller.

- Helsepersonell som håndterer CARVYKTI vil ta nødvendige forholdsregler for å unngå mulig overføring av smittsomme sykdommer.
- De vil også følge lokale retningslinjer ved rengjøring eller destruksjon av alt materiell som har vært i kontakt med CARVYKTI.

Etter at du har fått CARVYKTI

- Planlegg å oppholde deg i nærheten av sykehuset hvor du ble behandlet i minst 4 uker etter at du har fått CARVYKTI.
 - Du må komme tilbake til sykehuset daglig i minst 14 dager etter at du har fått CARVYKTI. Dette for at legen skal kunne sjekke om behandlingen din fungerer og behandle deg dersom du får noen bivirkninger. Dersom du får alvorlige bivirkninger, er det mulig at du må være på sykehuset til bivirkningene er under kontroll og det er trygt for deg å reise hjem.
 - Dersom du ikke kan komme til en av avtalene, ring legen eller det kvalifiserte behandlingssenteret så raskt som mulig for å få en ny avtale.
- Du vil bli spurt om å bli med i et register i minst 15 år for å overvåke helsen din og få en bedre forståelse av de langsiktige effektene av CARVYKTI.
- Når du har CARVYKTI i blodet kan enkelte kommersielle hiv-tester feilaktig gi et hiv-positivt resultat selv om du er hiv-negativ.
- Ikke gi blod, organer, vev eller celler til transplantasjon etter at du har fått CARVYKTI.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. CARVYKTI kan forårsake bivirkninger som kan være alvorlige eller livstruende.

Alvorlige bivirkninger

Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får noen av følgende alvorlige bivirkninger som kan være alvorlige og dødelige.

- En alvorlig immunreaksjon kjent som "cytokinfrigjøringsyndrom" (CRS), noen tegn omfatter:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- frysninger, feber (38 °C eller mer)
- raske hjerteslag, pustevansker
- lavt blodtrykk som kan medføre svimmelhet eller ørhet

- Effekter på nervesystemet, med symptomer som kan oppstå dager eller uker etter at du har fått infusjonen, og som kan være diffuse i starten. Noen av disse kan være tegn på en alvorlig immunreaksjon som kalles "immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom" (ICANS) eller tegn og symptomer på parkinsonisme:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- forvirring
- nedsatt årvåkenhet, desorientering, angst, hukommelsestap
- talevansker eller utydelig tale
- langsommere bevegelser, endret håndskrift

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- tap av koordinasjon, som rammer bevegelser og balanse
- vansker med å lese, skrive og forstå ord
- personlighetsendringer, som kan omfatte å være mindre pratsom, manglende interesse for aktiviteter og reduserte ansiktsuttrykk

- CARVYKTI kan øke risikoen for livstruende infeksjoner som kan medføre dødsfall.

Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du merker noen av bivirkningene ovenfor.

Andre bivirkninger

Andre bivirkninger er listet opp nedenfor. Snakk med lege eller sykepleier dersom du får noen av disse bivirkningene.

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- infeksjon i nese, bihuler eller svelg (forkjølelse)
- bakterieinfeksjon
- hoste, kortpustethet
- pneumoni (lungeinfeksjon)
- virusinfeksjon
- hodepine
- søvnvansker
- smerter, inkludert muskel- og leddsmerter
- hevelse forårsaket av opphopning av væske i kroppen
- uttalt tretthet
- kvalme, nedsatt appetitt, forstoppelse, oppkast, diaré
- problemer med bevegelser, inkludert muskelspasmer, stramme muskler
- nerveskade som kan medføre prikking, nummenhet, smerte eller tap av smertefornemmelse
- lavt nivå av antistoffer kalt immunglobuliner, noe som kan medføre infeksjoner
- lavt nivå av oksygen i blodet, som medfører kortpustethet, hoste, hodepine og forvirring
- økt blodtrykk
- blødning, som kan være alvorlig
- unormale blodprøver som viser:
 - lavt antall hvite blodceller (inkludert nøytrofiler og lymfocytter)
 - lavt antall "blodplater" (celler som bidrar til blodkoagulering) og lavt antall røde blodceller
 - lavt nivå av kalsium, natrium, kalium, magnesium, fosfat i blodet
 - lavt nivå av "albumin", en type protein i blodet
 - problemer med blodkoagulering
 - økt nivå av et protein kalt "ferritin" i blodet
 - økt nivå av enzymer i blodet kalt "gammaglutamyltransferase" og "transaminaser"

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- lavt antall hvite blodceller (nøytrofiler), som kan oppstå med infeksjon og feber
- gastroenteritt (betennelse i mage og tarm)
- magesmerter
- urinveisinfeksjon
- soppinfeksjon
- økt antall av en type hvite blodceller (lymfocytter)
- alvorlig infeksjon i hele kroppen (sepsis)
- nyresvikt
- unormale hjerteslag
- alvorlig immunreaksjon som omfatter blodcellene, som kan medføre forstørret lever og milt, kalt "hemofagocytisk lymfocytose"
- alvorlig tilstand hvor væske lekker ut av blodårene til kroppens vev, kalt "kapillærlekkasjesyndrom"
- økt nivå av enzym i blodet kalt "alkalisk fosfatase"
- muskelskjelving
- mild muskelsvakhet forårsaket av nerveskade
- alvorlig forvirring
- nummenhet i ansiktet, vansker med å bevege muskler i ansikt og øyne
- høyt nivå av "bilirubin" i blodet
- blodpropp

- hudutslett
- økt nivå av et protein kalt "C-reaktivt protein" i blodet, noe som kan tyde på en infeksjon eller betennelse

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- prikking, nummenhet og smerte i hender og føtter, vansker med å gå, svakhet i ben og/eller arm og pustevansker

Snakk med lege eller sykepleier dersom du får noen av bivirkningene listet opp ovenfor. Ikke forsøk å behandle symptomene dine på egen hånd med andre legemidler.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i Vedlegg V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer CARVYKTI

Påfølgende informasjon er bare beregnet på leger.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på beholderetiketten og infusjonsposen etter "EXP".

Oppbevares nedfrosset i dampfasen av flytende nitrogen (≤ -120 °C) til det skal tines for bruk. Skal ikke fryses på nytt.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av CARVYKTI

Virkestoff er ciltakabtagen autoleucel.

Hver infusjonspose med CARVYKTI inneholder ciltakabtagen autoleucel celledispersjon som inneholder $3,2 \times 10^6$ til 1×10^8 CAR-positive levedyktige T-celler suspendert i en kryokonserverende løsning.

En infusjonspose inneholder 30 ml eller 70 ml infusjonsvæske, dispersjon.

Andre innholdstoffer er en oppløsning (Cryostor CS5) som brukes til å bevare frosne celler (se avsnitt 2, CARVYKTI inneholder DMSO og kanamycin).

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte humane celler.

Hvordan CARVYKTI ser ut og innholdet i pakningen

CARVYKTI er en fargeløs til hvit, med nyanser av hvitt, gult og rosa, 30 ml eller 70 ml infusjonsvæske, celledispersjon, som leveres i henholdsvis 50 ml og 250 ml infusjonspose, pakket separat i en frysekassett av aluminium.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

CARVYKTI skal ikke bestråles da dette kan inaktivere legemidlet.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

På institusjonen skal CARVYKTI transporteres i lukkede, knusesikre, lekkasjesikre beholdere.

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Helsepersonell som håndterer CARVYKTI, skal ta egnede forholdsregler (bruke vernehansker, verneklær og øyevern) for å unngå at infeksjonssykdommer potensielt blir overført.

CARVYKTI skal til enhver tid holdes ≤ -120 °C, til innholdet i posen tines for infusjon.

Klargjøring før administrasjon

Tidspunktet for tining av CARVYKTI og infusjon skal koordineres; infusjonstidspunktet skal bekreftes på forhånd, og starttidspunktet for tining skal justeres slik at CARVYKTI er tilgjengelig for infusjon når pasienten er klar. Legemidlet skal administreres umiddelbart etter tining, og infusjonen skal fullføres innen 2,5 timer.

- Før klargjøring av CARVYKTI skal pasientidentitet bekreftes ved å sammenholde pasientens identitet med pasientinformasjonen på frysekassetten med CARVYKTI og Lot informasjonarket. Infusjonsposen med CARVYKTI skal ikke tas ut av frysekassetten dersom informasjonen på den pasientspesifikke etiketten ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.
- Når pasientidentifikasjonen er bekreftet, skal infusjonsposen med CARVYKTI tas ut av frysekassetten.

- Infusjonsposen skal undersøkes før og etter tining for eventuelle skader på beholderen, slik som rifter og sprekker. Dersom posen er skadet skal legemidlet ikke administreres, og **Janssen-Cilag International NV** skal kontaktes.

Tining

- Infusjonsposen skal plasseres i en plastpose som kan forsegles før tining.
- CARVYKTI skal tines ved $37\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ enten i vannbad eller enhet for tørr tining til det ikke er synlig is i infusjonsposen. Total tid fra oppstart av tining til fullført tining skal ikke være mer enn 15 minutter.
- Infusjonsposen skal tas ut av den forseglede plastposen og tørkes av. Innholdet i infusjonsposen skal blandes forsiktig for å løse opp klumper av cellulært materiale. Dersom det er synlige celleklumper, skal man fortsette å blande innholdet i posen forsiktig. Små klumper av cellulært materiale skal løses opp ved forsiktig manuell blanding. CARVYKTI skal ikke prefiltreres over i en annen beholder, vaskes, spinnes ned og/eller resuspenderes i nytt medium før infusjon.
- Etter tining skal legemidlet ikke fryses på nytt eller oppbevares i kjøleskap.

Administrasjon

- CARVYKTI er kun til autolog engangsbruk.
- Sørg for at tocilizumab og nødutstyr er tilgjengelig før infusjon og i restitueringsperioden. I eksepsjonelle tilfeller hvor tocilizumab ikke er tilgjengelig som følge av en mangelsituasjon som er oppført i legemiddelmangel-katalogen til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), sørg for at egnede alternative behandlinger til behandling av CRS, i stedet for tocilizumab, er tilgjengelige på senteret.
- Bekreft at pasientens identitet samsvarer med pasientinformasjonen på infusjonsposen med CARVYKTI og Lot informasjonsarket. CARVYKTI skal ikke infunderes dersom informasjonen på den pasientspesifikke etiketten ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.
- Etter tining skal hele innholdet i CARVYKTI-posen administreres ved intravenøs infusjon innen 2,5 timer ved romtemperatur (20 °C til 25 °C), ved bruk av infusjonssett med in-line filter. Infusjonen tar vanligvis mindre enn 60 minutter.
- Bruk IKKE et filter til leukoreduksjon.
- Bland posens innhold forsiktig under CARVYKTI-infusjon for å løse opp celleklumper.
- Etter at alt innholdet i legemiddelposen er infundert, skyll tilførselsslangen, inkludert in-line filteret, med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å sikre at alt legemiddel administreres.

Forholdsregler ved destruksjon av dette legemidlet

Ikke anvendte legemidler og alle materialer som har vært i kontakt med CARVYKTI (fast og flytende avfall), skal håndteres og kastes som potensielt smittefarlig avfall i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale.

Tiltak ved utilsiktet eksponering

Lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale skal følges ved utilsiktet eksponering. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med CARVYKTI, skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

VEDLEGG IV

**KONKLUSJONER VEDRØRENDE ANMODNING OM
MARKEDSFØRINGSBESKYTTELSE I ETT ÅR FREMLAGT AV DET EUROPEISKE
LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)**

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **markedsføringsbeskyttelse i ett år**

CHMP vurderte data innsendt av innehaveren av markedsføringstillatelsen, tatt i betraktning bestemmelsene i artikkel 14(11) i forordning (EF) nr. 726/2004, og er av den oppfatning at den nye terapeutiske indikasjonen gir en vesentlig klinisk fordel sammenlignet med eksisterende indikasjoner. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).