

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CARVYKTI  $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$  buněk infuzní disperze

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### 2.1 Obecný popis

Přípravek CARVYKTI (ciltakabtagen autoleucel) je geneticky modifikovaný autologní buněčný přípravek obsahující T-lymfocyty transdukované *ex vivo* za použití replikace neschopného lentivirového vektoru kódujícího chimérický antigenní receptor (CAR) proti antigenu maturace B-buněk (B-cell maturation antigen - BCMA) obsahující dvě jednodoménové protilátky spojené s kostimulační doménou 4-1BB a se signální doménou CD3-zeta.

### 2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden infuzní vak přípravku CARVYKTI specifický pro pacienta obsahuje ciltakabtagen autoleucel o koncentraci autologních T-lymfocytů geneticky modifikovaných k expresi chimérického antigenního receptoru proti BCMA (CAR-pozitivní životaschopné T-lymfocyty), která je závislá na šarži (viz bod 4.2). Léčivý přípravek je zabalen do jednoho infuzního vaku obsahujícího infuzní disperzi buněk obsahující  $3,2 \times 10^6$  až  $1 \times 10^8$  CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů suspendovaných v kryokonzervačním roztoku.

Infuzní vak obsahuje 30 nebo 70 ml infuzní disperze.

Buněčné složení a konečný počet buněk závisí na tělesné hmotnosti pacienta a mezi jednotlivými šaržemi pro pacienty se liší. Vedle T-lymfocytů mohou být přítomny přirozené NK buňky.

Kvantitativní informace o léčivém přípravku včetně celkové koncentrace životaschopných buněk, objemu disperze a celkového počtu CAR+ buněk v jednom vaku a dodané dávce jsou uvedeny v informačním listu šarže, který je přiložen do kryokazety používané k přepravě přípravku CARVYKTI.

#### Pomocná látka (pomocné látky) se známým účinkem

Jedna dávka přípravku CARVYKTI obsahuje 0,05 ml dimethylsulfoxidu (DMSO) na ml a residuální kanamycin (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní disperze

Bezbarvá až bílá disperze s odstíny bílé, žluté a růžové.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek CARVYKTI je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí terapii zahrnující

imunomodulátor a inhibitor proteazomu, a kteří během poslední léčby vykázali progresi onemocnění a jsou refrakterní na lenalidomid.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek CARVYKTI musí být podáván v kvalifikovaném léčebném centru.

Léčba má být zahájena pod vedením a dohledem zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s léčbou hematologických malignit a vyškoleného k podávání přípravku CARVYKTI a v léčbě pacientů tímto přípravkem.

Před podáním infuze musí mít kvalifikované léčebné centrum k dispozici nejméně 1 dávku tocilizumabu pro případ syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) a přístup k další dávce během 8 hodin po každé předchozí dávce (viz bod 4.4). Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný kvůli nedostatku zaevidovaném v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí být před podáním infuze k dispozici jiné vhodné alternativy k léčbě CRS místo tocilizumabu.

Před podáním infuze a během období zotavování musí být k dispozici vybavení pro léčbu naléhavých stavů.

### Dávkování

Přípravek CARVYKTI je určen k autolognímu použití (viz bod 4.4).

Léčba sestává z jednorázové infuzní dávky obsahující disperzi CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů v jednom infuzním vaku.

Cílová dávka je  $0,75 \times 10^6$  CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti (nepřesahující  $1 \times 10^8$  CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů).

Pacienti s tělesnou hmotností 100 kg a méně:  $0,5 - 1 \times 10^6$  CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti.

Pacienti s tělesnou hmotností vyšší než 100 kg:  $0,5 - 1 \times 10^8$  CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů (bez ohledu na tělesnou hmotnost).

Další informace týkající se dávky naleznete v příloženém informačním listu šarže (LIS).

### *Překlenovací léčba*

Před infuzí přípravku CARVYKTI zvažte podání překlenovací léčby podle volby předepisujícího lékaře s cílem redukovat nádorovou nálož nebo stabilizovat onemocnění (viz bod 4.4).

### *Příprava před léčbou (lymfodepleční režim)*

Lymfodepleční režim se musí odložit, pokud má pacient po předcházející překlenovací léčbě závažné nežádoucí účinky (včetně klinicky významné aktivní infekce, srdeční toxicity a plicní toxicity) (viz bod 5.1).

Před zahájením lymfodeplečního režimu musí být potvrzena dostupnost přípravku CARVYKTI.

Lymfodepleční režim, sestávající z cyklofosfamidu  $300 \text{ mg/m}^2$  intravenózně a fludarabinu  $30 \text{ mg/m}^2$  intravenózně, se musí podávat každý den po dobu 3 dní. Infuze přípravku CARVYKTI se musí podat 5 až 7 dní po zahájení lymfodeplečního režimu. Pokud toxicita lymfodeplečního režimu neklesne na stupeň 1 nebo méně během doby delší než 14 dní, což má za následek odložení podání přípravku CARVYKTI, musí se lymfodepleční režim podat znovu po nejméně 21 dnech od první dávky prvního lymfodeplečního režimu.

Ohledně úpravy dávky cyklofosfamidu a fludarabinu si přečtěte odpovídající souhrny údajů o přípravcích pro cyklofosfamid a fludarabin.

### *Premedikace*

Všem pacientům se 30 až 60 minut před infuzí přípravku CARVYKTI musí podat následující předinfuzní medikace:

- antipyretikum (650 až 1 000 mg paracetamolu perorálně nebo intravenózně).

- antihistaminikum (25 až 50 mg difenhydraminu nebo jeho ekvivalentu perorálně nebo intravenózně).

Systémové kortikosteroidy se nemají profylakticky používat, protože by mohly interferovat s aktivitou přípravku CARVYKTI.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

U pacientů ve věku  $\geq 65$  let není úprava dávky nutná.

##### *Pacienti séropozitivní na virus hepatitidy B (HBV), virus hepatitidy C (HCV) nebo virus lidské imunodeficiency (HIV)*

S výrobou přípravku CARVYKTI pro pacienty s pozitivním testem na HIV, aktivní HBV nebo aktivní HCV nejsou v současné době žádné zkušenosti. Před odběrem buněk na výrobu přípravku se musí provést screening na HBV, HCV a HIV a další infekční agens.

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku CARVYKTI u dětí mladších 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Přípravek CARVYKTI je určen pouze k intravenóznímu podání.

NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

##### *Příprava přípravku CARVYKTI k infuzi*

Před infuzí a během období zotavování musí být zaručena dostupnost tocilizumabu, nebo vhodné alternativy pro výjimečné případy, kdy tocilizumab nebude dostupný kvůli nedostatku, který je zaevidován v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, a vybavení pro léčbu naléhavých stavů.

Před podáním infuze musí být potvrzeno, že totožnost pacienta odpovídá identifikačním údajům pacienta uvedeným na kryokazetě s přípravkem CARVYKTI, infuzním vaku a na informačním listu šarže (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek se nesmí rozmrazit, dokud nebude možné jej použít. Načasování rozmrazení přípravku CARVYKTI a infuze se má zkoordinovat; čas infuze je třeba potvrdit předem a čas zahájení rozmrazování se musí upravit tak, aby byl přípravek CARVYKTI k dispozici pro infuzi, až bude pacient připravený. Léčivý přípravek se má podat ihned po rozmrazení a infuze se má dokončit do 2,5 hodiny po rozmrazení.

Podrobný návod k přípravě, podání, opatřením, která je třeba učinit při náhodné expozici a k likvidaci přípravku CARVYKTI je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Je třeba zvážit kontraindikace lymfodepleční chemoterapie a podpůrné léčby.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Musí být splněny požadavky na sledovatelnost buněčných léčivých přípravků pro moderní terapie. Aby byla zajištěna sledovatelnost, musí být po dobu 30 let po uplynutí doby použitelnosti léčivého přípravku uchovávan záznam s názvem léčivého přípravku, číslem šarže a jménem léčeného pacienta.

## Obecná doporučení

### *Autologní podání*

Přípravek CARVYKTI je určen výhradně k autolognímu podání a za žádných okolností se nesmí podat jiným pacientům. Přípravek CARVYKTI se nesmí podat, pokud se informace na štítcích přípravku a informačním listu šarže neshodují s identitou pacienta.

### *Klinické vyšetření před infuzí přípravku CARVYKTI*

Infuze přípravku CARVYKTI se musí odložit, pokud má pacient některý z následujících stavů:

- klinicky významná aktivní infekce nebo zánětlivé poruchy,
- nehematologická toxicita lymfodeplečního režimu spočívajícího v podávání cyklofosfamidu a fludarabinu stupně  $\geq 3$ , kromě nauzey, zvracení, průjmu nebo zácpy stupně 3. Infuze přípravku CARVYKTI se musí odložit, dokud se tyto příhody neupraví na stupeň  $\leq 1$ ,
- aktivní reakce štěpu proti hostiteli.

U pacientů s aktivním významným onemocněním centrálního nervového systému (CNS) nebo s neadekvátní funkcí ledvin, jater, plic nebo srdce nebo s takovými stavy v anamnéze je vyšší pravděpodobnost, že budou zranitelnější z pohledu následků níže popsanych nežádoucích účinků a tito pacienti vyžadují zvláštní pozornost. S použitím přípravku CARVYKTI u pacientů s postižením CNS myelomem nebo jiným stávajícím klinicky relevantním onemocněním CNS nejsou žádné zkušenosti. Účinnost/bezpečnost přípravku CARVYKTI u pacientů dříve léčených jinými anti-BCMA terapiemi není známa.

O účinnosti/bezpečnosti přípravku CARVYKTI u opakovaně léčených pacientů jsou k dispozici omezené důkazy.

### *Rychle progredující onemocnění*

Při zvažování pacientů pro léčbu přípravkem CARVYKTI mají lékaři posoudit dopad rychle progredujícího onemocnění na schopnost pacientů dostávat CAR-T infuzi. Pro některé pacienty nemusí být léčba přípravkem CARVYKTI přínosná vzhledem k možnému zvýšenému riziku předčasného úmrtí, pokud onemocnění během překlenovací léčby rychle progreduje.

### *Monitorování po infuzi*

Pacienty je nutno 14 dní po infuzi přípravku CARVYKTI monitorovat denně na kvalifikovaném klinickém pracovišti, poté pravidelně další 2 týdny po infuzi přípravku CARVYKTI s ohledem na známky a příznaky CRS, neurologických příhod a dalších toxicit (viz bod 4.4).

Pacienty je nutno poučit, aby nejméně 4 týdny po infuzi setrvali v blízkosti kvalifikovaného klinického pracoviště.

### Syndrom z uvolnění cytokinů

Po infuzi přípravku CARVYKTI se může objevit syndrom z uvolnění cytokinů, včetně fatálních nebo život ohrožujících reakcí.

CRS se po infuzi přípravku CARVYKTI vyskytl u téměř všech pacientů, přičemž většina případů byla stupně 1 nebo stupně 2 (viz bod 4.8). Medián doby od infuze přípravku CARVYKTI (1. den) do nástupu CRS byl 7 dní (rozmezí: 1 až 23 dní). U přibližně 83 % pacientů se CRS objevil po 3. dni po infuzi přípravku CARVYKTI.

Téměř ve všech případech se doba trvání CRS pohybovala od 1 do 18 dní (medián 4 dny).

U osmdesáti devíti procent pacientů CRS trval  $\leq 7$  dní.

Klinické známky a příznaky CRS mohou kromě jiného zahrnovat horečku (s třesavkou nebo bez ní), zimnici, hypotenzi, hypoxii a zvýšené hodnoty jaterních enzymů. Potenciálně život ohrožující komplikace CRS mohou zahrnovat srdeční dysfunkci, neurologickou toxicitu a hemofagocytární lymfohistiocytózu (HLH). U pacientů, u kterých se vyvine HLH, může být zvýšené riziko závažného krvácení. Pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky těchto příhod, včetně horečky. Rizikové faktory závažného CRS zahrnují vysokou nádorovou nálož před infuzí, aktivní infekci a časný nástup horečky nebo horečku přetrvávající po 24 hodinách symptomatické léčby.

Infuze přípravku CARVYKTI se musí odložit, pokud se u pacienta nevyřešily závažné nežádoucí účinky předcházející lymfodepleční nebo překlenovací léčby (včetně srdeční toxicity a plicní toxicity), pokud u pacienta dochází k rychlé progresi onemocnění a pokud má klinicky významnou aktivní infekci (viz bod 4.2). Je nutno poskytnout příslušnou profylaxi a léčbu infekcí, přičemž před infuzí přípravku CARVYKTI je nutno zajistit úplné vymizení jakékoli aktivní infekce. Infekce se rovněž mohou objevit souběžně s CRS a mohou zvyšovat riziko fatální příhody.

Před infuzí musí být zajištěna nejméně jedna dávka tocilizumabu pro případ vzniku CRS. Kvalifikované léčebné centrum musí mít přístup k další dávce tocilizumabu do 8 hodin po každé předchozí dávce. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab nebude k dispozici kvůli nedostatku zaevidovanému v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí mít léčebné centrum místo tocilizumabu přístup ke vhodným alternativám léčby CRS. Pacienty je nutno 14 dní po infuzi přípravku CARVYKTI monitorovat denně v kvalifikovaném klinickém pracovišti s ohledem na známky a příznaky CRS, poté pravidelně další 2 týdny po infuzi přípravku CARVYKTI.

Pacienty je nutno poučit, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se kdykoli objeví známky nebo příznaky CRS. Při prvních známkách CRS je nutno pacienta ihned vyšetřit s ohledem na hospitalizaci, přičemž podle údajů v tabulce 1 uvedené níže je nutno zahájit podpurnou léčbu, tocilizumab nebo tocilizumab a kortikosteroidy.

U pacientů se závažným nebo nereagujícím CRS je nutno zvážit vyšetření zaměřené na HLH. U pacientů s vysokou nádorovou náloží před infuzí, časným nástupem horečky nebo horečkou přetrvávající i po 24 hodinách je nutno zvážit časné nasazení tocilizumabu. Během CRS je třeba se vyhnout použití myeloidních růstových faktorů, zejména faktoru stimulujícího kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF). U pacientů s vysokou nádorovou náloží před infuzí přípravku CARVYKTI zvažte snížení výchozí nálože pomocí překlenovací léčby (viz bod 4.2).

#### *Léčba syndromu z uvolnění cytokinů souvisejícího s přípravkem CARVYKTI*

Při podezření na CRS postupujte při léčbě podle doporučení v tabulce 1. Při CRS je nutno podle potřeby podávat podpurnou péči (včetně antipyretik, i.v. tekutin, vasopresorů, doplňkového kyslíku atd., výčet tím není omezen). Je nutno zvážit laboratorní testování s cílem sledovat diseminovanou intravaskulární koagulaci (DIC), hematologické parametry i plicní, srdeční, renální a jaterní funkce. U pacientů, u kterých se vyvine CRS a HLH vysokého stupně, které budou nadále závažné nebo život ohrožující po předchozím podání tocilizumabu a kortikosteroidů, lze zvážit jiné monoklonální protilátky zacílené na cytokiny (například proti IL1 a/nebo proti TNF $\alpha$ ) nebo léčbu zaměřenou na snížení a eliminaci CAR T-lymfocytů.

Pokud v průběhu CRS současně vznikne podezření na neurologickou toxicitu, podávejte:

- kortikosteroidy podle agresivnější intervence založené na stupni CRS a neurologické toxicity v tabulkách 1 a 2,
- tocilizumab podle stupně CRS v tabulce 1,
- protizáchvatovou medikaci podle neurologické toxicity v tabulce 2.

**Tabulka 1: Stupně CRS a pokyny k léčbě**

Stupeň CRS <sup>a</sup>	Tocilizumab <sup>b</sup>	Kortikosteroidy <sup>f</sup>
<b>Stupeň 1</b> Teplota $\geq 38$ °C	Lze zvážit tocilizumab 8 mg/kg intravenózně (i.v.) po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).	Neuplatňuje se

<p><b>Stupeň 2</b> Příznaky vyžadují střední intervenci a reagují na ni.</p> <p>Teplota <math>\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}</math> s:</p> <p>hypotenzi nevyžadující vasopresorika a/nebo</p> <p>hypoxií vyžadující kyslík kanylou<sup>e</sup> nebo nosními brýlemi</p> <p>nebo</p> <p>orgánovou toxicitou stupně 2.</p>	<p>Podávejte tocilizumab 8 mg/kg i.v. po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).</p> <p>Podle potřeby každých 8 hodin opakujte podání tocilizumabu, pokud neodpovídá na intravenózní tekutiny do 1 litru nebo zvýšené doplňování kyslíku.</p>	<p>Zvažte methylprednisolon 1 mg/kg intravenózně (i.v.) dvakrát denně nebo dexamethason (např. 10 mg i.v. každých 6 hodin).</p>
<p><b>Stupeň 3</b> Příznaky vyžadují agresivní intervenci a reagují na ni.</p> <p>Teplota <math>\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}</math> s:</p> <p>hypotenzi vyžadující jeden vasopresor s vasopresinem nebo bez něj a/nebo</p> <p>hypoxií vyžadující kyslík podávaný vysokým průtokem nosní kanylou<sup>e</sup>, obličejovou maskou, jednosměrnou výdechovou maskou nebo maskou s Venturiho trystkou</p> <p>nebo</p> <p>orgánovou toxicitou stupně 3 nebo zvýšením aminotransferáz stupně 4.</p>	<p>Podle stupně 2</p> <p>Pokud do 24 hodin nedojde ke zlepšení nebo dojde k rychlé progresi, opakujte podání tocilizumabu a zvyšte dávku dexamethasonu (20 mg i.v. každých 6 až 12 hodin).</p> <p>Pokud do 24 hodin nedojde ke zlepšení nebo pokračuje rychlá progresi, přejděte na methylprednisolon 2 mg/kg i.v. každých 12 hodin.</p> <p>Po 2 dávkách tocilizumabu zvažte alternativní anticytokinová léčiva<sup>d</sup></p> <p>Nepřekračujte 3 dávky tocilizumabu za 24 hodin nebo celkem 4 dávky.</p>	<p>Podávejte methylprednisolon 1 mg/kg i.v. dvakrát denně nebo dexamethason (např. 10 mg i.v. každých 6 hodin).</p>
<p><b>Stupeň 4</b> Život ohrožující příznaky.</p>	<p>Podle stupně 2</p>	<p>Podávejte dexamethason 20 mg i.v. každých 6 hodin.</p>

<p>Vyžaduje ventilační podporu, kontinuální veno-venózní hemodialýzu (CVVHD).</p> <p>Teplota <math>\geq 38</math> °C s:</p> <p>hypotenzi vyžadující více vasopresorů (kromě vasopresinu) a/nebo</p> <p>hypoxií vyžadující podávání kyslíku pod tlakem (např. CPAP, BiPAP, intubace a mechanická ventilace)</p> <p>nebo</p> <p>orgánovou toxicitou stupně 4 (kromě zvýšení aminotransferáz).</p>	<p>Po 2 dávkách tocilizumabu zvažte alternativní anticytokinová léčiva<sup>d</sup>. Nepřekračujte 3 dávky tocilizumabu za 24 hodin nebo celkem 4 dávky.</p> <p>Pokud během 24 hodin nedojde ke zlepšení, zvažte methylprednisolon (1 až 2 g i.v., v případě potřeby opakujte každých 24 hodin; snižujte dávku podle klinické potřeby) nebo jiná imunosupresiva (např. jiné terapie zaměřené proti T lymfocytům).</p>
---	--

- <sup>a</sup> Na základě klasifikačního systému ASTCT 2019 (Lee et.al, 2019) upraveného tak, aby zahrnoval orgánovou toxicitu.
- <sup>b</sup> Podrobnější pokyny naleznete v preskripční informaci k tocilizumabu. Zvažte alternativní opatření (viz body 4.2 a 4.4).
- <sup>c</sup> Ve vztahu k CRS. Horečka se nemusí vyskytovat vždy souběžně s hypotenzí nebo hypoxií, protože může být maskována intervencemi, jakými jsou podání antipyretik nebo anticytokinové léčby (např. tocilizumabu nebo steroidů). Absence horečky nemá vliv na rozhodování o léčbě CRS. V takovém případě se léčba CRS řídí podle hypotenze a/nebo hypoxie a závažnějšího příznaku, který nesouvisí s žádnou jinou příčinou.
- <sup>d</sup> Při nereagujícím CRS lze na základě praxe daného pracoviště zvážit monoklonální protilátky zacílené na cytokiny (například anti-IL1, jako je anakinra).
- <sup>e</sup> Nosní kanyla s nízkým průtokem je definovaná průtokem  $\leq 6$  l/min a nosní kanyla s vysokým průtokem  $> 6$  l/min.
- <sup>f</sup> Pokračujte v podávání kortikosteroidů, dokud příhoda nebude stupně 1 nebo nižšího; snižujte dávky steroidů, pokud bude celková expozice kortikosteroidům delší než 3 dny.

### Neurologická toxicita

Po léčbě přípravkem CARVYKTI se často objevuje neurologická toxicita, která může být fatální nebo život ohrožující (viz bod 4.8). Neurologické toxicity zahrnovaly ICANS, toxicitu postihující hybnost a neurokognitivní funkce (movement and neurocognitive toxicity, MNT) se známkami a příznaky parkinsonismu, Guillainova-Barrého syndromu, periferních neuropatií a obrn hlavových nervů. Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích těchto neurologických toxicit a o opožděné povaze nástupu některých z těchto toxicit. Pacienty je třeba poučit, aby ihned vyhledali lékařskou pomoc s cílem dalšího vyšetření a léčby, pokud se kdykoli objeví známky nebo příznaky některé z těchto neurologických toxicit.

#### *Syndrom neurotoxicity spojený s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)*

Pacienti léčení přípravkem CARVYKTI mohou být po léčbě přípravkem CARVYKTI postiženi fatálním nebo život ohrožujícím ICANS, a to i před nástupem CRS, souběžně s CRS, po vymizení CRS nebo i v případě absence CRS. Příznaky zahrnovaly afázii, pomalou řeč, dysgrafii, encefalopatii, sníženou úroveň vědomí a stav zmatenosti.

U pacientů s velkou nádorovou náloží je před infuzí přípravku CARVYKTI nutno zvážit redukci výchozí nálože onemocnění pomocí překlenovací léčby, což by mohlo zmírnit riziko vzniku neurologické toxicity (viz bod 4.8). Pacienty je nutno čtyři týdny po infuzi sledovat s ohledem na výskyt známek nebo příznaků ICANS. Při prvních známkách ICANS je třeba ihned zvážit hospitalizaci a zahájení léčby s podpůrnou péčí, jak je uvedeno v tabulce 2 níže. K prevenci výskytu nebo zhoršení neurologické toxicity může být důležitá včasná detekce a agresivní léčba CRS nebo ICANS. Po zotavení z CRS a/nebo ICANS pacienti nadále sledujte s ohledem na známky a příznaky neurologické toxicity.



### Léčba neurologické toxicity související s přípravkem CARVYKTI

Při prvních známkách neurologické toxicity zahrnující ICANS je nutno zvážit neurologické vyšetření. Je třeba vyloučit jiné příčiny neurologických příznaků. Při závažné nebo život ohrožující neurologické toxicitě poskytněte intenzivní péči a podpůrnou léčbu.

Pokud v průběhu neurologické toxicity vznikne podezření na souběžné CRS, podávejte:

- kortikosteroidy podle agresivnější intervence založené na stupni CRS a neurologické toxicity v tabulkách 1 a 2,
- tocilizumab podle stupně CRS v tabulce 1,
- protizáchvatovou medikaci podle neurologické toxicity v tabulce 2.

**Tabulka 2: Pokyny k léčbě ICANS**

<b>Stupeň ICANS<sup>a</sup></b>	<b>Kortikosteroidy</b>
<b>Stupeň 1</b>  Skóre ICE 7 až 9 <sup>b</sup>  nebo snížená úroveň vědomí: probouzí se spontánně.	Zvažte dexamethason <sup>c</sup> v dávce 10 mg intravenózně každých 6 až 12 hodin po dobu 2 až 3 dnů.  K profylaxi záchvatů křečí zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam).
<b>Stupeň 2</b>  Skóre ICE 3 až 6 <sup>b</sup>  nebo snížená úroveň vědomí: probouzí se po oslovení.	Podávejte dexamethason <sup>c</sup> v dávce 10 mg intravenózně každých 6 hodin po dobu 2 až 3 dnů nebo déle, pokud příznaky přetrvávají.  Pokud je celková expozice kortikosteroidům delší než 3 dny, zvažte postupné snižování dávky steroidu.  K profylaxi záchvatů křečí zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam).
<b>Stupeň 3</b>  Skóre ICE 0 až 2 <sup>b</sup> (Pokud je skóre ICE 0, ale pacienta lze probudit (například je vzhůru s celkovou afázií) a je schopen podstoupit vyšetření)  nebo snížená úroveň vědomí: probouzí se pouze po taktilním stimulu  nebo záchvaty křečí, buď: <ul style="list-style-type: none"><li>• jakýkoli klinický záchvat křečí, fokální nebo generalizovaný, který rychle ustoupí, nebo</li><li>• nekonvulzivní záchvaty na EEG, které ustoupí po intervenci,</li></ul> nebo zvýšený nitrolební tlak (ICP): fokální/lokální edém při neurozobrazovací metodě <sup>d</sup> .	Podávejte dexamethason <sup>c</sup> v dávce 10 až 20 mg intravenózně každých 6 hodin.  Pokud se po 48 hodinách neurologická toxicita nezlepší nebo pokud se zhorší, zvyšte dávku dexamethasonu <sup>c</sup> na nejméně 20 mg intravenózně každých 6 hodin; dávku snižujte během 7 dní,  NEBO zvyšte dávku methylprednisolonu (1 g/den, v případě potřeby opakujte každých 24 hodin; dávku snižujte podle klinické indikace).  K profylaxi záchvatů křečí zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam).

<p><b>Stupeň 4</b></p> <p>Skóre ICE 0<sup>b</sup> (pacienta nelze probudit a není schopen podstoupit vyšetření ICE)</p> <p>nebo snížená úroveň vědomí, kdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacienta buď nelze probudit nebo k probuzení vyžaduje silné nebo opakované taktilní stimuly, nebo</li> <li>je přítomen stupor nebo kóma,</li> </ul> <p>nebo záchvaty křečí buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>život ohrožující dlouhotrvající záchvat křečí (&gt; 5 min), nebo</li> <li>repetitivní klinické nebo elektrické záchvaty křečí bez návratu k normálu mezi nimi,</li> </ul> <p>nebo motorické nálezy<sup>c</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hluboká fokální motorická slabost, jako je hemiparéza nebo paraparéza,</li> </ul> <p>nebo zvýšený nitrolební tlak/otok mozku se známkami/příznaky jako jsou:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>difuzní otok mozku při zobrazovacích metodách vyšetření mozku nebo</li> <li>decerebrační nebo dekortikační poloha nebo</li> <li>obrna VI. hlavového nervu nebo</li> <li>otok papily zřakového nervu nebo</li> <li>Cushingova triáda</li> </ul>	<p>Podávejte dexamethason<sup>e</sup> v dávce 10 až 20 mg intravenózně každých 6 hodin.</p> <p>Pokud se po 24 hodinách neurologická toxicita nezlepší nebo pokud se zhorší, zvýšte dávku methylprednisolonu (1 až 2 g/den, v případě potřeby opakujte každých 24 hodin; dávku snižujte podle klinické indikace).</p> <p>K profylaxi záchvatů křečí zvažte nesesedativní antiepileptika (např. levetiracetam).</p> <p>Při podezření na zvýšený nitrolební tlak/otok mozku zvažte hyperventilaci a hyperosmolární terapii. Podávejte methylprednisolon ve vysokých dávkách (1 až 2 g/den, v případě potřeby opakujte každých 24 hodin; dávku snižujte podle klinické indikace) a zvažte neurologické a/nebo neurochirurgické konzilium.</p>
---	---

EEG=elektroencefalogram; ICE=encefalopatie vyvolaná efektorovými buňkami imunitního systému

Poznámka: stupeň a léčba ICANS jsou určeny podle nejzávažnější příhody (skóre ICE, úroveň vědomí, záchvat křečí, motorické nálezy, zvýšený nitrolební tlak/otok mozku), kterou nelze přičíst k žádné jiné příčině.

<sup>a</sup> Kritéria ASTCT 2019 pro určování stupně neurologické toxicity (Lee et.al, 2019).

<sup>b</sup> Pokud je možné pacienta probudit a provést u něj vyšetření na ICE, proveďte vyšetření podle tabulky 3 uvedené níže.

<sup>c</sup> Všechny odkazy na podání dexamethasonu znamenají dexamethason nebo jeho ekvivalent.

<sup>d</sup> Nitrolební krvácení se souvisejícím otokem nebo bez něj se nepovažuje za rys neurotoxicity, a je z určování stupně ICANS vyloučeno. Jeho stupeň lze určit podle CTCAE v5.0.

<sup>e</sup> Třes a myoklonus související s terapiemi založenými na efektorových buňkách imunitního systému lze klasifikovat podle CTCAE v5.0, nemají ale vliv na klasifikaci stupně ICANS.

**Tabulka 3: Vyhodnocení encefalopatie vyvolané efektorovými buňkami imunitního systému (ICE)**

<b>Hodnocení encefalopatie vyvolané efektorovými buňkami imunitního systému (ICE)<sup>a</sup></b>	
	<b>Body</b>
<b>Orientovanost:</b> orientovanost ohledně roku, měsíce, města, nemocnice	4
<b>Pojmenovávání:</b> pojmenujte 3 předměty (např. ukažte hodiny, pero, knoflík)	3
<b>Sledování pokynů:</b> (např. „Ukažte mi 2 prsty“ nebo „Zavřete oči a vyplázněte jazyk“)	1
<b>Psaní:</b> schopnost napsat standardní větu	1
<b>Pozornost:</b> odečítejte pozpátku po desíti ze 100	1

---

<sup>a</sup> Skórování pomocí ICE:

- Skóre 10: žádné zhoršení
- Skóre 7-9: ICANS stupně 1
- Skóre 3-6: ICANS stupně 2
- Skóre 0-2: ICANS stupně 3
- Skóre 0: pacienta nelze probudit a hodnocení ICE u něj není možné provést: ICANS stupně 4

#### *Pohybová a neurokognitivní toxicita se známkami a příznaky parkinsonismu*

V klinických hodnoceních přípravku CARVYKTI byla hlášena neurologická toxicita hybnosti a neurokognitivní toxicita se známkami a příznaky parkinsonismu. Byl pozorován shluk příznaků s proměnlivou dobou nástupu zahrnující více než jednu doménu příznaků, včetně hybnosti (např. mikrografie, třes, bradykineze, rigidita, shrbený postoj, šoupavá chůze), kognitivních změn (např. ztráta paměti, poruchy pozornosti, zmatenost) a změn osobnosti (např. snížená mimika, oploštěné emoce, maskovitý obličej, apatie), často s nenápadným nástupem (např. mikrografie, oploštěné emoce), které u některých pacientů progredovaly do pracovní neschopnosti nebo neschopnosti o sebe pečovat. Většina těchto pacientů vykazovala kombinaci dvou nebo více faktorů, jako je vysoká výchozí nádorová zátěž (plasmatické buňky kostní dřeně  $\geq 80\%$  nebo sérový M-spike  $\geq 5$  g/dl nebo volný lehký řetězec v séru  $\geq 5000$  mg/l), předchozí CRS stupně 2 nebo vyššího, předchozí ICANS a vysoká expanze a perzistence CAR-T lymfocytů. Léčba levodopou/karbidopou (n=4) nebyla u těchto pacientů při zlepšování symptomatologie účinná.

Pacienty je třeba sledovat ohledně známek a příznaků parkinsonismu, které mohou mít zpožděný nástup, a mají být léčeni opatřeními podpůrné péče.

#### *Guillainův-Barrého syndrom*

Po léčbě přípravkem CARVYKTI byl hlášen Guillainův-Barrého syndrom (GBS). Hlášené příznaky zahrnují příznaky konzistentní s Millerovou-Fisherovou variantou GBS, motorickou slabost, poruchy řeči a polyradikuloneuritidu (viz bod 4.8).

Pacienty je třeba sledovat s ohledem na GBS. Pacienty s periferní neuropatií je třeba vyšetřit na GBS. V závislosti na závažnosti toxicity se má zvážit léčba intravenózním imunoglobulinem (IVIG) a intenzifikace na plasmaferézu.

#### *Periferní neuropatie*

V klinických hodnoceních přípravku CARVYKTI byl hlášen výskyt periferní neuropatie, včetně senzorycké, motorické nebo senzomotorické.

Pacienty je třeba sledovat ohledně známek a příznaků periferních neuropatií. V závislosti na závažnosti a progresi známek a příznaků se má zvážit léčba krátkodobými systémovými kortikosteroidy.

#### *Obrny hlavových nervů*

V klinických hodnoceních přípravku CARVYKTI byl hlášen výskyt obrny 7., 3., 5. a 6. hlavového nervu, z nichž některá byla bilaterální, zhoršení obrny hlavového nervu po zlepšení a výskyt periferní neuropatie u pacientů s obrnou hlavového nervu.

Pacienty je třeba sledovat ohledně známek a příznaků obrn hlavového nervu. V závislosti na závažnosti a progresi známek a příznaků se má zvážit léčba krátkodobými systémovými kortikosteroidy.

#### Prolongované a recidivující cytopenie

Po lymfodepleční chemoterapii a infuzi přípravku CARVYKTI mohou pacienti několik týdnů vykazovat cytopenii, která se musí léčit podle místních pokynů. V klinických hodnoceních přípravku CARVYKTI měli téměř všichni pacienti jeden nebo více cytopenických nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4. Většina pacientů měla medián doby od infuze do prvního nástupu cytopenie stupně 3 nebo 4 méně než dva týdny, přičemž většina pacientů se zotavila na stupeň 2 nebo nižší do 30. dne (viz bod 4.8).

Před infuzí přípravku CARVYKTI a po ní je třeba sledovat krevní obraz. Při trombocytopenii se má zvážit podpůrná péče s transfuzemi. Prolongovaná neutropenie je spojena se zvýšeným rizikem

infekce. Myeloidní růstové faktory, zejména GM-CSF, mají potenciál zhoršit příznaky CRS a během prvních 3 týdnů po podání přípravku CARVYKTI nebo do vymizení CRS se nedoporučují.

#### Závažná infekce a febrilní neutropenie

Po infuzi přípravku CARVYKTI se u pacientů objevily závažné infekce, včetně život ohrožujících nebo fatálních infekcí (viz bod 4.8).

Před léčbou přípravkem CARVYKTI a během ní se mají pacienti sledovat s ohledem na známky a příznaky infekce a mají být příslušně léčeni. Podle místních pokynů se mají podávat profylaktické antimikrobiální léky. Je známo, že infekce komplikují průběh a léčbu souběžně probíhajícího CRS. U pacientů s klinicky významnou aktivní infekcí se léčba přípravkem CARVYKTI nesmí zahájit, dokud nebude infekce pod kontrolou.

Při febrilní neutropenii je třeba infekci vyhodnotit a příslušně léčit širokospektrými antibiotiky, tekutinami a další podpůrnou péčí tak, jak je medicínsky indikováno.

Pacienti léčení přípravkem CARVYKTI mohou mít zvýšené riziko závažných/fatálních infekcí covid-19. Pacienti mají být poučeni o významu preventivních opatření.

#### Reaktivace virové infekce

U pacientů léčených léčivými přípravky cílenými proti B-buňkám může dojít k reaktivaci infekce virem HBV, v některých případech vedoucí k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí.

S výrobou přípravku CARVYKTI pro pacienty s pozitivním testem na HIV, s aktivním HBV nebo aktivním HCV nejsou v současné době žádné zkušenosti. Před odběrem buněk na výrobu se musí provést screening na HBV, HCV a HIV a další infekční agens v souladu s místními pokyny (viz bod 4.2).

#### Hypogamaglobulinemie

U pacientů léčených přípravkem CARVYKTI se může objevit hypogamaglobulinemie.

Po léčbě přípravkem CARVYKTI je třeba sledovat hladiny imunoglobulinů; při IgG < 400 mg/dl se má podávat IVIG. Léčbu provádějte podle standardních pokynů, včetně antibiotické nebo antivirové profylaxe a sledování infekce.

#### Sekundární malignity

U pacientů léčených přípravkem CARVYKTI se mohou vyvinout sekundární malignity. V probíhající studii byl hlášen případ pozitivního CAR-T buněčného lymfomu. Ohledně sekundárních malignit je třeba sledovat pacienty doživotně. Při výskytu sekundární malignity kontaktujte společnost a vyžádejte si pokyny k odběru vzorků pacienta k testování.

#### Interference s virologickým testováním

Vzhledem k omezenému a krátkému rozsahu identické genetické informace u lentivirového vektoru použitého k vytvoření přípravku CARVYKTI a viru HIV mohou některé testy, detekující nukleovou kyselinu HIV (NAT), vést k falešně pozitivnímu výsledku.

#### Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení přípravkem CARVYKTI nesmějí darovat krev, orgány, tkáň ani buňky k transplantaci. Tato informace je uvedena v kartě pacienta, kterou je nutno každému pacientovi dát.

#### Hypersenzitivita

Při infuzi přípravku CARVYKTI se mohou objevit alergické reakce. Následkem podání dimethylsulfoxidu (DMSO) nebo reziduálního kanamycinu obsaženého v přípravku CARVYKTI se mohou vyskytnout závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe. Pacienti mají být po dobu 2 hodin po infuzi pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky závažné reakce. Léčbu provádějte ihned a pacienti adekvátně ošetřujte podle závažnosti hypersenzitivní reakce.

### Dlouhodobé sledování

Předpokládá se, že pacienti budou zařazeni a sledováni v registru s cílem lépe poznat dlouhodobou bezpečnost a účinnost přípravku CARVYKTI.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

S přípravkem CARVYKTI nebyly provedeny žádné studie farmakokinetických ani farmakodynamických interakcí.

Souběžné podávání látek, o nichž je známo, že inhibují fungování T-lymfocytů, nebylo formálně studováno. Souběžné podávání látek, o nichž je známo, že stimulují funkci T-lymfocytů, nebylo zkoumáno a účinky nejsou známy.

V klinických hodnoceních přípravku CARVYKTI potřebovali někteří pacienti k léčbě CRS tocilizumab, kortikosteroidy a anakinru. Po podání tocilizumabu přípravek CARVYKTI nadále expanduje a přetrvává. Ve studii MMY2001 měli pacienti léčení tocilizumabem (n=68) o 81 % vyšší  $C_{max}$  přípravku CARVYKTI a o 72 % vyšší  $AUC_{0-28d}$  přípravku CARVYKTI v porovnání s pacienty (n=29), kteří tocilizumab nedostávali. Pacienti, kteří dostávali kortikosteroidy (n=28) měli o 75 % vyšší  $C_{max}$  přípravku CARVYKTI a o 112 % vyšší  $AUC_{0-28d}$  přípravku CARVYKTI v porovnání s pacienty, kteří kortikosteroidy nedostávali (n=69). Dále, pacienti, kteří dostávali anakinru (n=20), měli o 41 % vyšší  $C_{max}$  a o 72 % vyšší  $AUC_{0-28d}$  v porovnání s pacienty, kteří anakinru nedostávali (n=77). Ve studii MMY3002 byly výsledky týkající se tocilizumabu a kortikosteroidu konzistentní se studií MMY2001.

### Živé vakcíny

Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem CARVYKTI a po ní nebyla studována. Preventivně se očkování vakcínami obsahujícími živý virus nedoporučuje nejméně 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem CARVYKTI a do zotavení imunitního systému po léčbě přípravkem CARVYKTI.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Před zahájením léčby přípravkem CARVYKTI je nutno u žen ve fertilním věku ověřit, že nejsou těhotné.

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o expozici, aby bylo možné poskytnout doporučení ohledně doby používání antikoncepce po léčbě přípravkem CARVYKTI.

V klinických hodnoceních bylo pacientkám ve fertilním věku doporučeno používat vysoce účinnou antikoncepční metodu a pacientům s partnerkami ve fertilním věku nebo s těhotnými partnerkami byl dán pokyn, aby používali bariérovou antikoncepční metodu, a to po dobu jednoho roku poté, co byl pacientce/pacientovi přípravek CARVYKTI podán.

Ohledně potřeby antikoncepce u pacientů léčených lymfodepleční chemoterapií viz preskripční informace lymfodepleční chemoterapie.

### Těhotenství

O používání přípravku CARVYKTI u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. S přípravkem CARVYKTI nebyly na zvířatech provedeny žádné reprodukční studie ani žádné studie vývojové toxicity. Není známo, zda se může přípravek CARVYKTI přenášet na plod a způsobit fetální toxicitu.

Proto se přípravek CARVYKTI nedoporučuje u těhotných žen ani u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Těhotné ženy je nutné upozornit na potenciální rizika pro plod. Těhotenství po léčbě přípravkem CARVYKTI je nutno prodiskutovat s ošetřujícím lékařem.

Těhotné ženy, kterým byl podán přípravek CARVYKTI, mohou mít hypogamaglobulinemii. U novorozenců matek léčených přípravkem CARVYKTI je třeba zvážit vyšetření hladin imunoglobulinů.

#### Kojení

Není známo, zda se přípravek CARVYKTI vylučuje do lidského mléka. Kojící ženy je nutno poučit o potenciálních rizicích pro kojence.

Po podání přípravku CARVYKTI je nutno prodiskutovat rozhodnutí zvážit kojení s ošetřujícím lékařem.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku CARVYKTI na fertilitu. Účinky přípravku CARVYKTI na samčí a samičí fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek CARVYKTI má velký vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Vzhledem k možnosti výskytu neurologických příhod jsou pacienti léčení přípravkem CARVYKTI během 8 týdnů po infuzi přípravku CARVYKTI ohroženi narušením nebo snížením vědomí nebo koordinace (viz bod 4.4). Pacienty je nutno poučit, aby se během tohoto úvodního období a při novém nástupu jakýchkoli neurologických příznaků zdrželi řízení a účasti na nebezpečných pracích nebo činnostech, jako je obsluha těžkých nebo potenciálně nebezpečných strojů.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku CARVYKTI byla vyhodnocena u 396 dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, jimž byl přípravek CARVYKTI podán infuzí ve třech otevřených klinických studiích: studie MMY2001 (n=106), která zahrnovala pacienty z hlavní kohorty fáze 1b/2 (Spojené státy; n=97) a z další kohorty (Japonsko; n=9), studie fáze 2 MMY2003 (n=94) a studie fáze 3 MMY3002 (n=196).

Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku CARVYKTI ( $\geq 20\%$ ) byly neutropenie (89 %), pyrexie (84 %), CRS (83 %), trombocytopenie (60 %), anemie (60 %), muskuloskeletální bolest (38 %), únava (35 %), lymfopenie (34 %), leukopenie (33 %), hypotenze (33 %), průjem (31 %), infekce horních cest dýchacích (30 %), hypogamaglobulinemie (29 %), zvýšení aminotransferáz (25 %), bolest hlavy (24 %), nauzea (23 %) a kašel (21 %).

Závažné nežádoucí účinky se objevily u 41 % pacientů; závažnými nežádoucími účinky hlášenými u  $\geq 2\%$  pacientů byly CRS (11 %), pneumonie (7 %), sepse (5 %), virová infekce (4 %), neutropenie (4 %), obrny hlavových nervů (4 %), ICANS (4 %), encefalopatie (3 %), bakteriální infekce (2 %), infekce horních cest dýchacích (2 %), gastroenteritida (2 %), febrilní neutropenie (2 %), trombocytopenie (2 %), hemofagocytární lymfohistiocytóza (2 %), motorická dysfunkce (2 %), dyspnoe (2 %), průjem (2 %) a selhání ledvin (2 %).

Nejčastějšími ( $\geq 5\%$ ) nehematologickými nežádoucími účinky stupně  $\geq 3$  bylo zvýšení aminotransferáz (11 %), pneumonie (9 %), febrilní neutropenie (8 %), sepse (7 %), zvýšení gamaglutamyltransferázy (6 %), hypotenze (6 %), pyrexie (6 %), bakteriální infekce (5 %) a hypogamaglobulinemie (5 %).

Nejčastějšími ( $\geq 20\%$ ) hematologickými abnormalitami stupně  $\geq 3$  byly neutropenie (88 %), trombocytopenie (44 %), anemie (44 %), lymfopenie (33 %) a leukopenie (32 %).

#### Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 4 shrnuje nežádoucí účinky, které se objevily u pacientů léčených přípravkem CARVYKTI. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence. V každé skupině frekvencí, kde je to relevantní, jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti podle následující zvyklosti: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $<1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až

< 1/100); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až < 1/1 000); velmi vzácné (<1/10 000); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 4: Nežádoucí účinky u pacientů s mnohočetným myelomem léčených přípravkem CARVYKTI (n=396)**

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek	Incidence (%)	
			Všechny stupně	stupeň $\geq 3$
Infekce a infestace	Velmi časté	Bakteriální infekce* <sup>#</sup>	13	5
		Infekce horních cest dýchacích*	30	2
		Virová infekce*	17	4
		Pneumonie* <sup>#</sup>	12	9
	Časté	Sepse <sup>1#</sup>	9	7
		Gastroenteritida <sup>2</sup>	6	1
		Infekce močových cest <sup>3</sup>	5	1
Mykotické infekce*	3	< 1		
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Neutropenie*	89	88
		Trombocytopenie	60	44
		Anemie <sup>4</sup>	60	44
		Leukopenie	33	32
		Lymfopenie	34	33
	Časté	Koagulopatie <sup>5</sup>	12	3
		Febrilní neutropenie	8	8
Poruchy imunitního systému	Velmi časté	Hypogamaglobulinemie*	29	5
		Syndrom z uvolnění cytokinů <sup>#</sup>	83	4
	Časté	Hemofagocytární lymfohistiocytóza <sup>#</sup>	3	2
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Hypokalcemie	16	3
		Hypofosfatemie	17	4
		Snížená chuť k jídlu	15	1
		Hypokalemie	17	2
		Hypoalbuminemie	11	< 1
		Hyponatremie	10	2
		Hypomagnesemie	12	< 1
Hyperferritinemie <sup>7</sup>	10	2		
Psychiatrické poruchy	Časté	Delirium <sup>8</sup>	3	< 1
		Změny osobnosti <sup>9</sup>	3	1
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Encefalopatie <sup>10#</sup>	10	2
		Syndrom neurotoxicity asociovaný s imunitními efektorovými buňkami <sup>#</sup>	11	2
		Motorická dysfunkce <sup>11</sup>	13	2
		Závrat* <sup>*</sup>	13	1
		Bolest hlavy	24	0
		Porucha spánku <sup>12</sup>	10	1
		Časté	Afázie <sup>13</sup>	5
	Obrny hlavových nervů <sup>14</sup>		7	1
	Paréza <sup>15</sup>		1	< 1
	Ataxie <sup>16</sup>		4	< 1
	Tremor*	5	< 1	
Neurotoxicita <sup>#</sup>	1	1		

		Periferní neuropatie <sup>17</sup>	7	1
	Méně časté	Guillainův-Barrého syndrom	< 1	< 1
<b>Srdeční poruchy</b>	Velmi časté	Tachykardie*	13	1
	Časté	Srdeční arytmie <sup>18</sup>	4	2
<b>Cévní poruchy</b>	Velmi časté	Hypotenze*	33	6
		Hypertenze	11	4
		Hemoragie <sup>19#</sup>	10	2
	Časté			
		Trombóza*	4	1
		Syndrom kapilárního úniku	1	0
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Velmi časté	Hypoxie*	13	4
		Dyspnoe <sup>20#</sup>	14	3
		Kašel*	21	0
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Velmi časté	Průjem <sup>21</sup>	31	3
		Nauzea	23	< 1
		Zvracení	12	0
		Zácpa	15	0
	Časté	Bolest břicha*	8	0
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Časté	Hyperbilirubinemie	3	1
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Časté	Vyrážka*	9	0
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest*	38	3
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Časté	Selhání ledvin <sup>22</sup>	6	4
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Velmi časté	Pyrexie	84	6
		Únava*	35	4
		Zimnice	14	0
		Edém <sup>23</sup>	16	1
		Bolest*	11	1
<b>Vyšetření</b>	Velmi časté	Zvýšení hladin aminotransferáz*	25	11
		Zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy	10	6
	Časté	Zvýšení C-reaktivního proteinu	7	1
		Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi	8	3



Nežádoucí účinky hlášené s použitím MedDRA verze 25.0

# Zahrnuje fatální následek (fatální následky).

\* Založeno na skupinovém termínu

- 1 Sepse zahrnuje bakteriemi, bakteriální sepsi, kandidovou sepsi, bakteriemi související se zdravotnickým prostředkem, enterokokovou bakteriemi, hemofilovou sepsi, neutropenicou sepsi, pseudomonádovou bakteriemi, pseudomonádovou sepsi, sepsi, septický šok, stafylokokovou bakteriemi, streptokokovou sepsi, systémovou kandidózu a urosepsi.
- 2 Gastroenteritida zahrnuje bakteriální enterokolitidu, infekční enterokolitidu, virovou enterokolitidu, enterovirovou infekci, gastroenteritidu, kryptosporidiovou gastroenteritidu, rotavirovou gastroenteritidu, salmonelovou gastroenteritidu, virovou gastroenteritidu, gastrointestinální infekci a infekci tlustého střeva.
- 3 Infekce močových cest zahrnuje cystitidu, infekci močových cest bakterií rodu *Escherichia*, infekci močových cest, bakteriální infekci močových cest a virovou infekci močových cest.
- 4 Anemie zahrnuje anemii a anemii z nedostatku železa.
- 5 Koagulopatie zahrnuje prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas, snížení fibrinogenu v krvi, abnormální koagulační test, koagulopatii, diseminovanou intravaskulární koagulaci, hypofibrinogenemii, zvýšený mezinárodní normalizovaný poměr, zvýšenou hladinu protrombinu a prodloužený protrombinový čas.
- 6 Lymfocytóza zahrnuje zvýšení počtu lymfocytů a lymfocytózu.
- 7 Hyperferritinemie zahrnuje hyperferritinemii a zvýšení sérového ferritinu.
- 8 Delirium zahrnuje agitovanost, delirium, dezorientovanost, euforickou náladu, halucinace, podrážděnost a neklid.
- 9 Změny osobnosti zahrnují oploštěné emoce, netečnost, změny osobnosti a omezenou mimiku.
- 10 Encefalopatie zahrnuje amnézii, bradyfrenii, stav zmatenosti, sníženou úroveň vědomí, narušenou pozornost, encefalopatii, letargii, zhoršení paměti, zhoršení duševního stavu, změny duševního stavu, psychomotorickou retardaci, a pomalou reakci na podněty.
- 11 Motorická dysfunkce zahrnuje agrafii, dysgrafii, ptózu očního víčka, mikrografii, motorickou dysfunkci, svalovou rigiditu, svalové spasmy, svalovou ztuhlost, svalovou slabost, myoklonus a parkinsonismus.
- 12 Porucha spánku zahrnuje hypersomnii, insomnii, poruchu spánku a somnolenci.
- 13 Afázie zahrnuje afázii, dysartrii, pomalou řeč a poruchu řeči.
- 14 Obrny hlavových nervů zahrnují Bellovu obrnu, paralýzu hlavových nervů, poruchu obličejových nervů, paralýzu obličejové, parézu obličejové, paralýzu III. nervu, obrnu trojklaného nervu a paralýzu VI. nervu.
- 15 Paréza zahrnuje hemiparézu, parézu a obrnu peroneálního nervu.
- 16 Ataxie zahrnuje ataxii, poruchu rovnováhy, dysmetrii a poruchu chůze.
- 17 Periferní neuropatie zahrnuje periferní neuropatii, periferní motorickou neuropatii, periferní senzomotorickou neuropatii, periferní senzickou neuropatii a polyneuropatii.
- 18 Srdeční arytmie zahrnují fibrilaci síní, flutter síní, atrioventrikulární blokádu 2. stupně, supraventrikulární tachykardii, komorové extrasystoly a komorovou tachykardii.
- 19 Hemoragie zahrnuje hemoragii v místě katetrizace, cerebrální hemoragii, konjunktivální hemoragii, kontuzi, epistaxi, kontuzi oka, hematemezi, hematochezii, hematom, hematurii, hemoptýzu, hemoragii v dolní části gastrointestinálního traktu, plicní hemoragii, retinální hemoragii, retroperitoneální hemoragii, subarachnoidální hemoragii a subdurální hematom.
- 20 Dyspnoe zahrnuje akutní respirační selhání, dyspnoe, dyspnoe při námaze, respirační selhání, tachypnoe a sípot.
- 21 Průjem zahrnuje kolitidu a průjem.
- 22 Renální selhání zahrnuje akutní poškození ledvin, zvýšení kreatininu v krvi, chronické onemocnění ledvin, selhání ledvin a zhoršení funkce ledvin.
- 23 Edém zahrnuje otok obličejové, retenci tekutin, generalizovaný edém, hypervolemii, lokalizovaný edém, edém, periferní edém, palatální edém, periorbitální edém, periferní otok, plicní měštnání a plicní edém.

Ze 196 pacientů ve studii MMY3002 došlo u 20 pacientů, kteří měli onemocnění s vyšším rizikem, k časně a rychlé progresi při překlenovací léčbě před podáním infuze přípravku CARVYKTI, a přípravek CARVYKTI dostali jako následnou terapii (viz bod 5.1). U těchto pacientů byla MNT hlášena u jednoho pacienta (5 %) a byla mírná (stupně 1 nebo 2). CRS byla hlášena s vyšším výskytem stupně 3 a stupně 4 (25 %), včetně příhod CRS komplikovaných HLH (10 %) nebo DIC (10 %). ICANS bylo hlášeno s vyšším výskytem (35 %) a vyšší závažností (10 %) u stupně 3. Pět pacientů zemřelo v důsledku fatálních příhod souvisejících s přípravkem CARVYKTI (2 v důsledku hemoragie v kontextu HLH nebo DIC a 3 v důsledku fatálních infekcí).

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Syndrom z uvolnění cytokinů*

CRS byl hlášen u 83 % pacientů (n=330); 79 % (n=314) pacientů mělo CRS stupně 1 nebo stupně 2, 4 % (n=15) pacientů mělo CRS stupně 3 nebo stupně 4 a < 1 % (n=1) pacientů mělo CRS stupně 5. Devadesát osm procent pacientů (n=323) se z CRS zotavilo. U všech pacientů trval CRS ≤ 18 dní,

s výjimkou jednoho pacienta, u kterého CRS trval 97 dní, komplikovaný sekundárním HLH s následným úmrtím. Nejčastější ( $\geq 10\%$ ) známky nebo příznaky spojené s CRS zahrnovaly pyrexii (81%), hypotenzi (28%), zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (AST) (12%) a hypoxii (10%). Pokyny ke sledování a k léčbě viz bod 4.4.

#### *Neurologická toxicita*

Neurologická toxicita se vyskytla u 23% pacientů ( $n=89$ ), 5% ( $n=21$ ) pacientů mělo neurologickou toxicitu stupně 3 nebo stupně 4 a 1% ( $n=3$ ) pacientů mělo neurologickou toxicitu stupně 5 (jedna v důsledku ICANS, jedna v důsledku neurologické toxicity se stávajícím parkinsonismem a jedna v důsledku encefalopatie). Kromě toho mělo jedenáct pacientů fatální následky s probíhající neurologickou toxicitou v době úmrtí; osm úmrtí bylo způsobeno infekcí (včetně dvou úmrtí pacientů s přetrvávajícími známkami a příznaky parkinsonismu, jak je uvedeno níže) a po jednom úmrtí v důsledku respiračního selhání, kardiopulmonální zástavy a intraparenchymálního krvácení. Pokyny ke sledování a k léčbě viz bod 4.4.

#### *Syndrom neurotoxicity spojený s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)*

V souhrnu studií ( $n=396$ ) se ICANS objevil u 11% pacientů ( $n=45$ ), přičemž 2% ( $n=7$ ) mělo ICANS stupně 3 nebo 4 a  $<1\%$  ( $n=1$ ) ICANS stupně 5. Příznaky zahrnovaly afázii, zpomalenou řeč, dysgrafii, encefalopatii, sníženou úroveň vědomí a stav zmatenosti. Medián doby od infuze přípravku CARVYKTI do prvního nástupu ICANS byl 8 dní (rozmezí: 2 až 15 dní, kromě 1 pacienta s nástupem po 26 dnech) a medián trvání byl 3 dny (rozmezí: 1 až 29 dní, kromě 1 pacienta, který po 40 dnech zemřel).

#### *Pohybová a neurokognitivní toxicita se známkami a příznaky parkinsonismu*

Z 89 pacientů v souhrnu studií ( $n=396$ ), u kterých se vyskytla jakákoli neurotoxicita, mělo devět pacientů mužského pohlaví neurologickou toxicitu s několika známkami a příznaky parkinsonismu, odlišnými od ICANS. Maximální stupně toxicity parkinsonismu byly: stupeň 1 ( $n=1$ ), stupeň 2 ( $n=2$ ), stupeň 3 ( $n=6$ ). Medián nástupu parkinsonismu byl 38,0 dne (rozmezí: 14 až 914 dní) od infuze přípravku CARVYKTI. Jeden pacient (stupeň 3) zemřel na neurologickou toxicitu se stávajícím parkinsonismem 247 dní po podání přípravku CARVYKTI a dva pacienti (stupeň 2 a stupeň 3) se stávajícím parkinsonismem zemřeli na infekční příčiny 162 a 119 dní po podání přípravku CARVYKTI. Jeden pacient se uzdravil (stupeň 3). U zbývajících 5 pacientů příznaky parkinsonismu přetrvávaly až 996 dní po podání přípravku CARVYKTI. Všechny 9 pacientů mělo v anamnéze CRS ( $n=1$  stupeň 1;  $n=6$  stupeň 2;  $n=1$  stupeň 3;  $n=1$  stupeň 4), zatímco 6 z 9 pacientů mělo předtím ICANS ( $n=5$  stupeň 1;  $n=1$  stupeň 3).

#### *Guillainův-Barrého syndrom*

V souhrnu studií ( $n=396$ ) bylo hlášeno, že jeden pacient má po léčbě přípravkem CARVYKTI GBS. I když se příznaky GBS po léčbě steroidy a IVIG zlepšily, pacient zemřel 139 dní po podání přípravku CARVYKTI v důsledku encefalopatie po gastroenteritidě se stávajícími příznaky GBS.

#### *Periferní neuropatie*

V souhrnu studií ( $n=396$ ) se u 27 pacientů vyvinula periferní neuropatie projevující se jako senzoričká, motorická nebo senzomotorická neuropatie. Medián doby do nástupu příznaků byl 57 dní (rozmezí: 1 až 914 dní), medián trvání periferních neuropatií byl 140 dní (rozmezí: 1 až 766 dní) včetně pacientů se stávajícími neuropatií. Z těchto 27 pacientů mělo 5 periferní neuropatii stupně 3 nebo stupně 4 (která se upravila u 1 pacienta bez hlášené léčby, a která přetrvávala u 4 dalších pacientů, včetně jednoho pacienta, který se zlepšil po léčbě dexamethasonem). Ze zbývajících 22 s periferní neuropatií stupně  $\leq 2$  se periferní neuropatie upravila bez hlášené léčby u 6 pacientů a po léčbě duloxetinem u 2 pacientů, a u ostatních 10 pacientů přetrvávala.

#### *Obrny hlavových nervů*

V souhrnu studií ( $n=396$ ) se u 27 pacientů objevily obrny hlavových nervů. Medián doby do nástupu byl 22 dní (rozmezí: 17 až 101 dní) po infuzi přípravku CARVYKTI a medián doby do vymizení byl 56 dní (rozmezí: 1 až 209 dní) po nástupu příznaků.

### *Prolongované a recidivující cytopenie*

Cytopenie stupně 3 nebo 4 1. den po podání, která se do 30. dne po podání infuze přípravku CARVYKTI neupravila na stupeň 2 nebo nižší, zahrnovaly pacienty s trombocytopenií (33 %), neutropenií (29 %), lymfopenií (25 %) a anemií (3 %). Po 60. dni po podání přípravku CARVYKTI po počátečním zotavení z cytopenie stupně 3 nebo 4 došlo u 23 % pacientů k výskytu lymfopenie stupně 3 nebo 4, u 21 % k výskytu neutropenie stupně 3 nebo 4, u 7 % pacientů k výskytu anemie stupně 3 nebo 4 a u 4 % pacientů k výskytu trombocytopenie stupně 3 nebo 4.

Tabulka 5 uvádí incidence cytopenií stupně 3 nebo stupně 4, jež se objevily po podání a které se do 30., respektive do 60. dne neupravily na stupeň 2 nebo nižší.

**Tabulka 5: Incidence prolongovaných a recidivujících cytopenií po léčbě přípravkem CARVYKTI (n=396)**

	<b>Stupeň 3/4 (%) po 1. dni po podání</b>	<b>Počáteční stupeň 3/4 (%) se do 30. dne neupravil<sup>a</sup> na stupeň ≤2</b>	<b>Počáteční stupeň 3/4 (%) se do 60. dne neupravil<sup>a</sup> na stupeň ≤2</b>	<b>Výskyt stupně 3/4 (%) &gt; 60. dni (po počátečním zotavení<sup>a</sup> ze stupně 3/4)</b>
Trombocytopenie	191 (48 %)	132 (33 %)	76 (19 %)	14 (4 %)
Neutropenie	381 (96 %)	114 (29 %)	44 (11 %)	81 (21 %)
Lymfopenie	391 (99 %)	98 (25 %)	46 (12 %)	90 (23 %)
Anemie	180 (46 %)	11 (3 %)	12 (3 %)	26 (7 %)

<sup>a</sup> V jednom kalendářním dni se používá laboratorní výsledek s nejhorším stupněm toxicity. Definice zotavení: musí mít 2 po sobě jdoucí výsledky stupně ≤ 2 v různých dnech, pokud je doba zotavení ≤10 dní.

Poznámky: analýza zahrnuje laboratorní výsledky získané od 1. do 100. dne ve studiích MMY2001 a MMY2003 nebo 112. dne ve studii MMY3002 nebo do začátku následné terapie, podle toho, co nastane dříve.

Trombocytopenie: stupeň 3/4 – počty destiček < 50 000 elementů/μl.

Neutropenie: stupeň 3/4 – počty neutrofilů < 1 000 buněk/μl.

Lymfopenie: stupeň 3/4 – počty lymfocytů < 0,5×10<sup>9</sup> buněk/l.

Anemie: stupeň 3 – hemoglobin < 8g/dl. Stupeň 4 není podle NCI-CTCAE v5 laboratorními počty definován.

Procenta jsou založena na počtu léčených pacientů.

### *Závažné infekce*

Infekce se vyskytly u 52 % pacientů (n=206); 17 % pacientů (n=66) mělo infekci stupně 3 nebo stupně 4 a fatální infekce (pneumonie vyvolaná onemocněním covid-19, pneumonie, sepse, kolitida vyvolaná bakterií *Clostridium difficile*, septický šok, bronchopulmonární aspergilóza, pseudomonádová sepse, neutropenická sepse a plicní absces) se vyskytly u 4 % pacientů (n=17). Nejčastěji hlášenými (≥ 2 %) infekcemi stupně 3 nebo vyššího byly pneumonie, pneumonie vyvolaná onemocněním covid-19 a sepse. Febrilní neutropenie byla pozorována u 6 % pacientů, přičemž 2 % měla závažnou febrilní neutropenii. Ohledně sledování a pokynů k léčbě viz bod 4.4.

### *Hypogamaglobulinemie*

V souhrnu studií (n=396) se hypogamaglobulinemie vyskytla u 30 % pacientů, přičemž 5 % pacientů mělo hypogamaglobulinemii stupně 3. Laboratorní hladiny IgG po infuzi klesly pod 500 mg/dl u 91 % (359/396) pacientů léčených přípravkem CARVYKTI. Hypogamaglobulinemie buď jako nežádoucí účinek nebo laboratorní hladiny IgG pod 500 mg/dl se po infuzi objevily u 92 % (363/396) pacientů. Padesát tři procenta pacientů dostávala IVIG po přípravku CARVYKTI buď kvůli nežádoucí reakci nebo jako profylaxi. Ohledně sledování a pokynů k léčbě viz bod 4.4.

### *Imunogenita*

Imunogenita přípravku CARVYKTI byla hodnocena pomocí validovaného stanovení detekujícího vazbu protilátek proti přípravku CARVYKTI před dávkou a v několika časových bodech po infuzi. V souhrnných studiích (n=363) bylo 23 % (83/363) pacientů s příslušnými vzorky pozitivních na protilátky proti CAR, vzniklé při léčbě. Neexistuje žádný jasný důkaz, že pozorované protilátky proti CAR mají vliv na kinetiku počáteční expanze a perzistence přípravku CARVYKTI, jeho účinnost a bezpečnost.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

### **4.9 Předávkování**

Ohledně známek nebo následků předávkování přípravkem CARVYKTI nejsou žádné údaje.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XL05

#### Mechanismus účinku

Přípravek CARVYKTI je geneticky modifikovaná autologní imunoterapie založená na T-lymfocytech zaměřená proti BCMA, která zahrnuje přeprogramování vlastních T-lymfocytů pacienta pomocí transgenů kódujícího chimérický antigenní receptor (CAR), který identifikuje a eliminuje buňky exprimující BCMA. BCMA se primárně exprimuje na povrchu maligních buněk mnohočetného myelomu linie B i na B-lymfocytech pozdního stádia a na plazmatických buňkách. CAR protein přípravku CARVYKTI má dvě jednodoménové protilátky zaměřené na BCMA, které jsou navrženy tak, aby měly vysokou aviditu k lidskému BCMA, kostimulační doménu 4-1BB a cytoplazmatickou signalizační doménu CD3-zeta (CD3ζ). Při navázání na buňky exprimující BCMA navodí CAR aktivaci a expanzi T-lymfocytů a eliminaci cílových buněk.

#### Farmakodynamické účinky

*In vitro* ko-kultivační experimenty prokázaly, že ciltakabtagenem autoleucelem zprostředkovaná cytotoxicita a uvolnění cytokinů (interferon-gama, [IFN-γ], tumor nekrotizující faktor alfa [TNF-α], interleukin [IL]-2) byly závislé na BCMA.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *CARTITUDE-1 (studie MMY2001)*

MMY2001 byla otevřená, jednoramenná multicentrická studie fáze 1b/2 hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku CARVYKTI při léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostali nejméně 3 předchozí linie antimyelomové terapie, včetně inhibitoru proteazomu, imunomodulancia a protilátky proti CD38, a u nichž došlo 12. měsíc nebo do 12 měsíců po posledním režimu k progresi onemocnění. Pacienti se známým aktivním významným onemocněním centrálního nervového systému (CNS), včetně mnohočetného myelomu postihujícího CNS, nebo s takovým onemocněním v anamnéze, pacienti v minulosti vystavení jiným anti-BCMA terapiím, pacienti po alogenní transplantaci kmenových buněk během 6 měsíců před aferézou nebo na probíhající léčbě imunosupresivy, s clearance kreatininu < 40 ml/min, absolutní koncentrací lymfocytů < 300/μl, jaterními aminotransferázami > 3násobek horního limitu normálu, srdeční ejekční frakcí < 45 % nebo se závažnou infekcí byli ze studie vyloučeni.

Leukaferézu podstoupilo celkem 113 pacientů; přípravek CARVYKTI byl vyroben pro všechny pacienty. Šestnáct pacientů nebylo přípravkem CARVYKTI léčeno (n=12 po leukaferéze a n=4 po lymfodepleční terapii), a to buď z důvodu ukončení léčby ze strany pacienta (n=5), kvůli progresi onemocnění (n=2) nebo úmrtí (n=9).

U 97 léčených pacientů byl medián doby ode dne po přijetí materiálu získaného leukaferézou do výrobního zařízení do propuštění léčivého přípravku k infuzi 29 dní (rozmezí: 23 až 64 dní) a medián doby od počáteční leukaferézy do infuze přípravku CARVYKTI byl 47 dní (rozmezí: 41 až 167 dní).

Po leukaferéze a před podáním přípravku CARVYKTI byla u 73 z 97 pacientů (75 %) použita překlenovací léčba. Léčiva nejčastěji použitá jako překlenovací léčba ( $\geq 20$  % pacientů) zahrnovala dexamethason: 62 pacientů (63,9 %), bortezomib: 26 pacientů (26,8 %), cyklofosfamid: 22 pacientů (22,7 %) a pomalidomid: 21 pacientů (21,6 %).

Přípravek CARVYKTI se podával v jednorázové i.v. infuzi 5 až 7 dní po zahájení lymfodepleční chemoterapie (cyklofosfamid 300 mg/m<sup>2</sup> intravenózně denně a fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> intravenózně denně po 3 dny). Devadesát sedm pacientů dostalo přípravek CARVYKTI s mediánem dávky  $0,71 \times 10^6$  CAR-positivních životaschopných T-lymfocytů/kg (rozmezí: 0,51 až  $0,95 \times 10^6$  buněk/kg). Všichni pacienti byli k podání infuze přípravku CARVYKTI a po dobu nejméně 10 dní po ní hospitalizováni.

**Tabulka 6: Souhrn demografických a výchozích charakteristik pacientů**

Analyzovaný soubor	Všichni léčení (n=97)	Všichni po leukaferéze (n=113)
<b>Věk (roky)</b>		
Kategorie, n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65 – 75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Medián (rozmezí)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)
<b>Pohlaví</b>		
Muži n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Ženy n (%)	40 (41)	48 (42,5)
<b>Rasa</b>		
Americký indián nebo původní obyvatel Aljašky	1 (1)	1 (1)
Asijec	1 (1)	1 (1)
Černoch nebo Afroameričan	17 (17,5)	17 (15)
Původní obyvatel Havaje nebo jiného tichomořského ostrova	1 (1)	1 (1)
Běloch	69 (71)	83 (73,5)
Smíšená	0	0
Neuvedeno	8 (8)	10 (9)
<b>Skóre ECOG před infuzí n (%)</b>		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
<b>Stádium ISS při zahájení studie n (%)</b>		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
<b>Clearance kreatininu/eGFR (MDRD) (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	88,44 (41,8,	73,61 (36,2, 177,8)
Medián (rozmezí)	242,9)	
<b>Doba od prvotní diagnózy mnohočetného myelomu do zařazení (roky)</b>		
Medián (rozmezí)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
<b>Přítomnost extramedulárních plazmacytomů, n (%)</b>		
Ano	13 (13)	NA <sup>a</sup>
Ne	84 (87)	NA <sup>a</sup>
<b>Cytogenetické rizikové faktory při zahájení studie n (%)</b>		
Standardní riziko	68 (70)	70 (62)
Vysoké riziko	23 (24)	28 (25)
Del17p	19 (20)	22 (19,5)

T(4;14)	3 (3)	5 (4)
T(14;16)	2 (2)	3 (3)
Není známo	6 (6)	15 (13)
<b>Expres BCMA v nádoru (%)</b>		
Medián (rozmezí)	80 (20; 98)	80 (20; 98)
<b>Počet linií předchozích terapií mnohočetného myelomu</b>		
Medián (rozmezí)	6 (3, 18)	5 (3, 18)
<b>Předchozí léčba PI+IMiD+protilátky proti CD38 n (%)</b>	97 (100)	113 (100)
<b>Předchozí autologní SCT n (%)</b>	87 (90)	99 (88)
<b>Předchozí alogenní SCT n (%)</b>	8 (8)	8 (7)
<b>Refrakterní v kterémkoli bodě k předchozí terapii n (%)</b>	97 (100)	113 (100)
<b>Refrakterní k PI+IMiD+protilátky proti CD38 n (%)</b>	85 (88)	100 (88,5)
<b>Refrakterní k poslední linii předchozí terapie n (%)</b>	96 (99)	112 (99)

ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; ISS= International Staging System; PI= inhibitor proteazomu; IMiD= imunomodulační léčivo; SCT= transplantace kmenových buněk; NA= neuplatňuje se.

<sup>a</sup> Plazmacytomy nebyly do doby před lymfodeplecí hodnoceny.

Výsledky účinnosti byly založeny na celkové míře odpovědi stanovené nezávislou posudkovou komisí za využití kritérií IMWG (viz tabulka 7).

**Tabulka 7: Výsledky účinnosti ve studii MMY2001**

<b>Analyzovaný soubor</b>	<b>Všichni léčení (n=97)</b>	<b>Všichni po leukaferéze (n=113)</b>
<b>Celková míra odpovědi (sCR<sup>a</sup> + VGPR + PR) n (%)</b>	95 (97,9)	95 (84,1)
95% interval spolehlivosti (%)	(92,7; 99,7)	(76,0; 90,3)
Striktní úplná odpověď (sCR) <sup>a</sup> n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR) n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
Částečná odpověď (PR) n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
<b>Trvání odpovědi (DOR) (měsíce)<sup>b</sup></b>		-
Medián (95% CI)	NE (28,3; NE)	
DOR, pokud nejlepší odpověď je sCR <sup>a</sup> (měsíce)		-
Medián (95% CI)	NE (28,3; NE)	
<b>Doba do odpovědi (měsíce)</b>		
Medián (rozmezí)	0,95 (0,9; 10,7)	-
<b>Míra negativity MRD n (%)</b>	56 (57,7)	56 (49,6)
95% CI (%)	(47,3; 67,7)	(40,0; 59,1)
MRD negativní pacienti s sCR n (%) <sup>c</sup>	42 (43,3)	42 (37,2)
95% CI (%)	(33,3; 53,7)	(28,3; 46,8)

CI=interval spolehlivosti; MRD= minimální reziduální choroba; NE= nelze odhadnout

Poznámky: na základě mediánu trvání sledování až 28 měsíců

<sup>a</sup> Všechny úplné odpovědi byly striktní úplné odpovědi.

<sup>b</sup> Odhadovaná míra DOR byla 60,3 % (95% CI: 49,6 %, 69,5 %) po 24 měsících a 51,2 % (95% CI: 39,0 %, 62,1 %) po 30 měsících.

<sup>c</sup> Zvažují se pouze hodnocení MRD (testovací práh 10<sup>-5</sup>) během 3 měsíců po dosažení CR/sCR do úmrtí/progrese/následné terapie (exkluzivně). Všechny úplné odpovědi byly striktní úplné odpovědi. Míra negativity MRD [(%) 95% interval spolehlivosti] u vyhodnotitelných pacientů (n=61) byla 91,8 % (81,9 %; 97,3 %)

#### *CARTITUDE-4 (studie MMY3002)*

MMY3002 je randomizovaná, otevřená, multicentrická studie fáze 3 hodnotící účinnost přípravku CARVYKTI při léčbě pacientů s relabujícím mnohočetným myelomem refrakterním na lenalidomid, kteří předtím dostali nejméně 1 předchozí linii léčby zahrnující inhibitor proteazomu a imunomodulační látku. Celkem bylo randomizováno 419 pacientů, kteří dostávali buď sekvenci aferézy, překlenovací léčby, lymfodeplece a přípravku CARVYKTI (n=208) nebo standardní péči, která podle volby lékaře zahrnovala daratumumab, pomalidomid a dexamethason nebo bortezomib, pomalidomid a dexamethason (n=211).

Ze studie byli vyloučeni pacienti se známým aktivním postižením centrálního nervového systému nebo s postižením centrálního nervového systému v anamnéze, s klinickými známkami zasažení meningů mnohočetným myelomem, s Parkinsonovou chorobou nebo jinou neurodegenerativní poruchou v anamnéze, s předchozí expozicí jiným terapiím zaměřeným proti BCMA nebo CAR-T buněčné terapii zaměřené na jakýkoli cíl, s alogenní transplantací kmenových buněk během 6 měsíců před aferézou nebo s probíhající léčbou imunosupresivy nebo s autologní transplantací kmenových buněk během 12 týdnů před aferézou.

Ze 419 pacientů, kteří byli randomizováni (208 do skupiny léčené přípravkem CARVYKTI a 211 do skupiny se standardní péčí), bylo 57 % mužů, 75 % byli běloši, 3 % byli černoši nebo Afroameričané a 7 % byli Hispánci nebo Latinoameričané. Medián věku pacientů byl 61 let (rozmezí: 28 až 80 let). Pacienti dostali medián 2 (rozmezí: 1 až 3) předchozích linií léčby a 85 % pacientů předtím podstoupilo autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT). Devadesát devět procent pacientů bylo refrakterních vůči poslední linii předchozí léčby. Čtyřicet osm procent bylo refrakterní vůči inhibitoru proteazomu (PI) a 100 % bylo refrakterních vůči imunomodulační látce.

Všech 208 pacientů randomizovaných v rameni léčeném přípravkem CARVYKTI podstoupilo aferézu. Po aferéze a před podáním přípravku CARVYKTI dostalo všech 208 randomizovaných pacientů protokolem určenou překlenovací léčbu (standardní péči). Z těchto 208 pacientů 12 nebylo přípravkem CARVYKTI léčeno kvůli progresivnímu onemocnění (n=10) nebo úmrtí (n=2) a u 20 došlo k progresi před infuzí přípravku CARVYKTI, ale byli schopni přípravek CARVYKTI dostat jako následnou terapii.

U 176 pacientů, kteří dostali přípravek CARVYKTI jako hodnocenou léčbu, byl medián doby ode dne obdržení materiálu z aferézy ve výrobním zařízení do propuštění přípravku k infuzi 44 dní (rozmezí: 25 až 127 dní) a medián doby od první aferézy do infuze přípravku CARVYKTI byl 79 dní (rozmezí: 45 dní až 246 dní).

Přípravek CARVYKTI se podával jako jednorázová i.v. infuze 5 až 7 dní po zahájení lymfodepleční chemoterapie (cyklofosamid 300 mg/m<sup>2</sup> intravenózně denně a fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> intravenózně denně po 3 dny) s mediánem dávky 0,71×10<sup>6</sup> CAR-positivních životaschopných T-lymfocytů/kg (rozmezí: 0,39 až 1,07×10<sup>6</sup> buněk/kg).

Primárním měřítkem účinnosti bylo přežití bez progresse onemocnění (PFS) analyzované na základě analýzy souboru ITT (Intent-To-Treat Analysis Set) (tabulka 8 a obrázek 1). Po mediánu sledování 15,9 měsíce byl medián PFS 11,8 měsíce (95% CI: 9,7; 13,8) v rameni léčeném standardní péčí a nelze určit (NE) (95% CI: 22,8; NE) v rameni léčeném přípravkem CARVYKTI (poměr rizik: 0,26 [95% CI: 0,18; 0,38]). Odhadovaná míra PFS po 12 měsících byla 75,9 % (95% CI: 69,4 %; 81,1 %) v rameni léčeném přípravkem CARVYKTI a 48,6 % (95% CI: 41,5 %; 55,3 %) v rameni léčeném standardní péčí. V rameni léčeném přípravkem CARVYKTI nebylo odhadovaného mediánu trvání odpovědi (DOR) dosaženo. V rameni léčeném standardní péčí byl odhadovaný medián DOR 16,6 měsíce (95% CI: 12,9; NE). Po mediánu sledování 15,9 měsíce, byl medián celkového přežití (OS) NE (95% CI: NE; NE) v rameni léčeném přípravkem CARVYKTI a 26,7 měsíce (95% CI: 22,5; NE) v rameni léčeném standardní péčí (poměr rizik: 0,78 [95% CI: 0,50; 1,20]; hodnota p = 0,2551). Aktualizované výsledky OS s mediánem sledování 28,7 měsíce jsou uvedeny v tabulce 8 a na obrázku 2

**Tabulka 8: Výsledky účinnosti ve studii MMY3002 (soubor ITT)**

	<b>CARVYKTI (n=208)</b>	<b>Standardní péče (n=211)</b>
<b>Přežití bez progresse onemocnění<sup>a</sup></b>		
Počet příhod, n (%)	65 (31,3)	122 (57,8)
Medián, měsíce [95% CI] <sup>b</sup>	NE [22,8; NE]	11,8 [9,7; 13,8]
Poměr rizik [95% CI] <sup>c</sup>	0,26 [0,18; 0,38]	
Hodnota p <sup>d</sup>	< 0,0001	

<b>Míra úplné nebo lepší odpovědi<sup>a</sup>, % [95% CI]</b>	73,1 [66,5; 79,0]	21,8 [16,4; 28,0]
Hodnota p <sup>e</sup>	< 0,0001	
<b>Míra celkové odpovědi (ORR)<sup>a</sup>, % [95% CI]</b>	84,6 [79,0; 89,2]	67,3 [60,5; 73,6]
Hodnota p <sup>e</sup>	< 0,0001	
<b>Celková míra negativity MRD, % [95% CI]</b>	60,6 [53,6; 67,3]	15,6 [11,0; 21,3]
Hodnota p <sup>f</sup>	< 0,0001	
<b>Celkové přežití (OS)</b>		
Počet příhod, n (%)	48 (23,1)	77 (36,5)
Medián, měsíce [95% CI] <sup>b</sup>	NE [NE; NE]	NE [34,0; NE]
Poměr rizik [95% CI] <sup>g</sup>	0,57 [0,40; 0,83]	

NE=nelze určit; CI=interval spolehlivosti; MRD=minimální reziduální onemocnění

Poznámky: PFS, míra odpovědi a míra negativity MRD na základě mediánu trvání sledování 15,9 měsíce. Celkové přežití na základě trvání sledování 28,7 měsíce.

<sup>a</sup> Podle konsenzu International Myeloma Working Group (IMWG), hodnoceno počítačovým algoritmem

<sup>b</sup> Kaplanův-Meierův odhad

<sup>c</sup> Na základě stratifikovaného Coxova proporčního modelu rizik zahrnujícího pouze příhody PFS, ke kterým došlo více než 8 týdnů po randomizaci. Poměr rizik < 1 ukazuje výhodu v rameni léčeném přípravkem CARVYKTI. Ve všech stratifikovaných analýzách byla stratifikace založena na volbě zkoušejícího (PVd nebo DPd), stupni ISS (I, II, III) a počtu předchozích linií (1 vs. 2 nebo 3) podle randomizace.

<sup>d</sup> Stratifikovaný vážený log-rank test (váha 0 v log-rank statistice pro prvních 8 týdnů po randomizaci a poté 1)

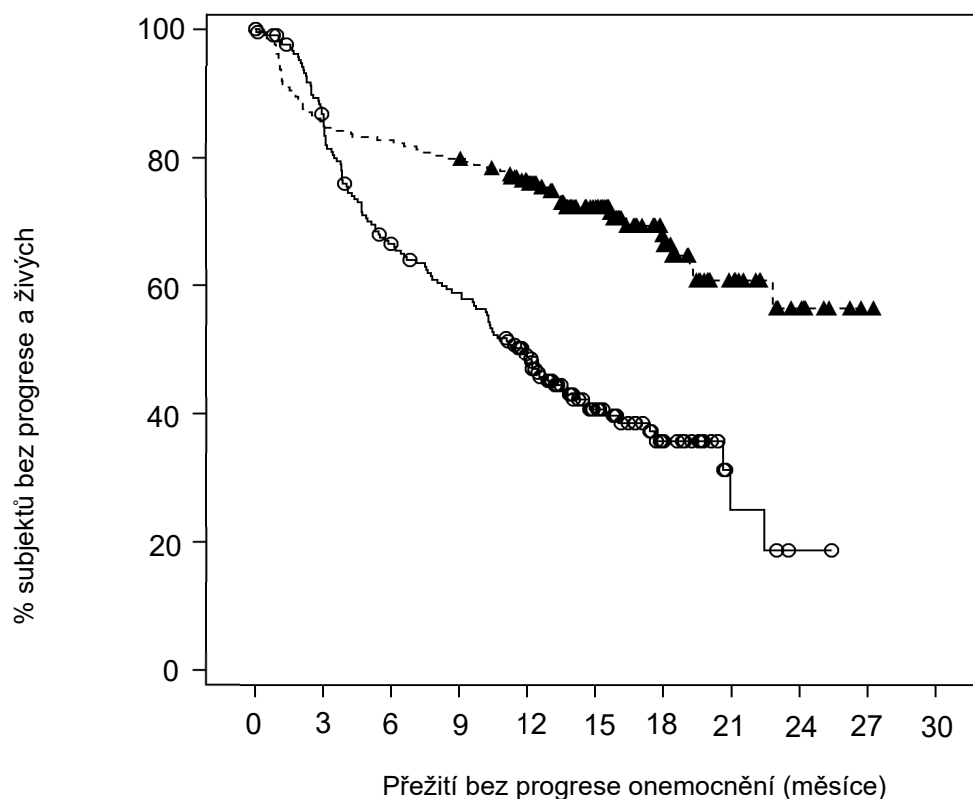
<sup>e</sup> Stratifikovaný Cochranův-Mantelův-Haenszelův chí-kvadrát test

<sup>f</sup> Fisherův exaktní test

<sup>g</sup> Na základě stratifikovaného Coxova proporčního modelu rizik. Poměr rizik < 1 ukazuje výhodu v rameni léčeném přípravkem CARVYKTI.



**Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka PFS ve studii MMY3002 (soubor analýzy ITT)**



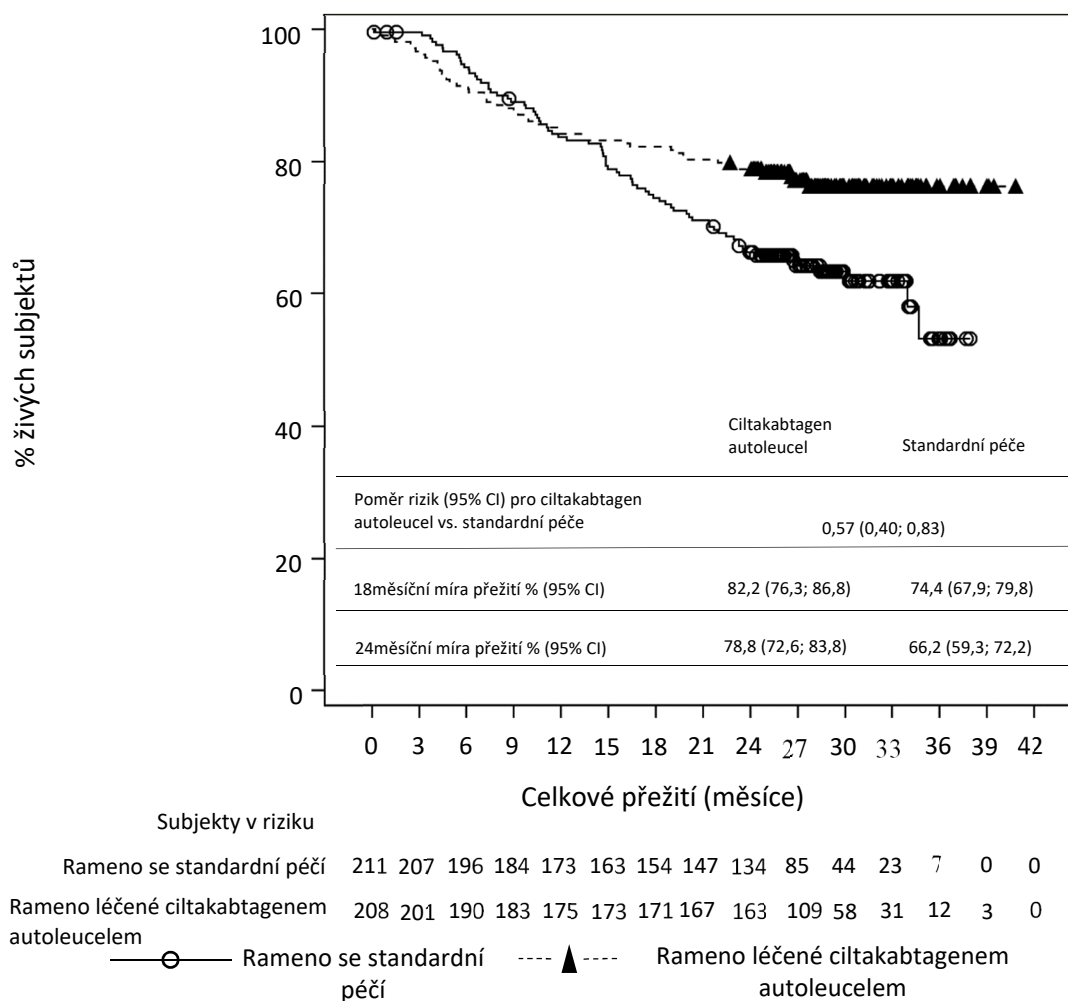
Subjekty v riziku	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Rameno se standardní péčí	211	176	133	116	88	46	20	4	1	0	0
Rameno léčené ciltakabtagenem autoleucelem	208	177	172	166	146	94	45	22	9	1	0

—○— Rameno se standardní péčí      - - - ▲ - - - Rameno léčené ciltakabtagenem autoleucelem

Poznámka: Soubor analýzy ITT sestává ze subjektů, které byly do studie randomizovány

Ze 176 pacientů léčených přípravkem CARVYKTI jako hodnocenou léčbou nebylo možno medián přežití bez progresse onemocnění (PFS) stanovit (95% CI: nelze stanovit, nelze stanovit) s 12měsíční mírou PFS 89,7 %. Celková míra odpovědi (ORR) u těchto pacientů byla 99,4 % (95% CI: 96,9 %; 100,0 %). Míra CR/sCR byla 86,4 % (95% CI: 80,4 %; 91,1 %).

**Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka OS ve studii MMY3002 (soubor analýzy ITT)**



Poznámka: Soubor analýzy ITT sestává ze subjektů, které byly do studie randomizovány. Celkové přežití je na základě mediánu trvání sledování 28,7 měsíce.

### Pediatriká populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem CARVYKTI u všech podskupin pediatriké populace s mnohočetným myelomem (informace o použití u pediatriké populace viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku CARVYKTI byla ve studii MMY2001 hodnocena u 97 dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem léčených jednorázovou infuzí přípravku CARVYKTI s mediánem dávky  $0,71 \times 10^6$  CAR-positivních životaschopných T-lymfocytů/kg (rozmezí:  $0,51 \times 10^6$  až  $0,95 \times 10^6$  buněk/kg).

Po jednorázové infuzi vykazoval přípravek CARVYKTI počáteční fázi expanze následovanou rychlým poklesem a pak pomalejším poklesem. Byla nicméně pozorována vysoká interindividuální variabilita.

**Tabulka 9: Farmakokinetické parametry přípravku CARVYKTI u pacientů s mnohočetným myelomem**

Parametr	Souhrnná statistika	n=97
$C_{max}$ (kopií/ $\mu$ g genomické DNA)	Průměr (SD), n	48692 (27174), 97
$t_{max}$ (den)	Medián (rozmezí), n	12,71 (8,73 – 329,77), 97

AUC <sub>0-28d</sub> (kopíí*den/μg genomické DNA)	Průměr (SD), n	504496 (385380), 97
AUC <sub>0-poslední</sub> (kopíí*den/μg genomické DNA)	Průměr (SD), n	1098030 (1387010), 97
AUC <sub>0-6m</sub> (kopíí*den/μg genomické DNA)	Průměr (SD), n	1033373 (1355394), 96
t <sub>1/2</sub> (den)	Průměr (SD), n	23,5 (24,2), 42
t <sub>poslední</sub> (den)	Medián (rozmezí), n	125,90 (20,04 – 702,12), 97

Po buněčné expanzi byla u všech pacientů pozorována perzistenční fáze přípravku CARVYKTI. V době analýzy (n=65) byl medián doby návratu hladin transgenního CAR v periferní krvi na výchozí hladinu před podáním dávky přibližně 100 dní (rozmezí: 28-365 dní) po infuzi. Farmakokinetika přípravku CARVYKTI byla hodnocena u 176 dospělých pacientů s mnohočetným myelomem refrakterním na lenalidomid ve studii MMY3002 a byla obecně konzistentní s farmakokinetikou ve studii MMY2001.

Detekovatelné expozice přípravku CARVYKTI v kostní dřeni ukazují na distribuci přípravku CARVYKTI ze systémového oběhu do kostní dřene. Podobně jako u hladin transgenu v krvi, hladiny transgenu v kostní dřeni klesaly v čase a vykazovaly vysokou interindividuální variabilitu.

#### Zvláštní populace

Farmakokinetika přípravku CARVYKTI (C<sub>max</sub> a AUC<sub>0-28d</sub>) nebyla ovlivněna věkem (rozmezí: 27 až 78 let, včetně pacientů < 65 let věku (n=215; 64,8 %), 65 až 75 let (n=105; 31,6 %) a > 75 let věku (n=12; 3,6 %)).

Podobně nebyla farmakokinetika přípravku CARVYKTI (C<sub>max</sub> a AUC<sub>0-28d</sub>) ovlivněna pohlavím, tělesnou hmotností ani rasou.

#### Porucha funkce ledvin

Studie přípravku CARVYKTI při poruše funkce ledvin nebyly provedeny. C<sub>max</sub> a AUC<sub>0-28d</sub> přípravku CARVYKTI u pacientů s mírnou dysfunkcí ledvin (60 ml/min ≤ clearance kreatininu [CRCL] < 90 ml/min) nebo se středně těžkou dysfunkcí ledvin (30 ml/min ≤ clearance kreatininu < 60 ml/min) byly podobné jako u pacientů s normální funkcí ledvin (CRCL ≥ 90 ml/min).

#### Porucha funkce jater

Studie přípravku CARVYKTI při poruše funkce jater nebyly provedeny. C<sub>max</sub> a AUC<sub>0-28d</sub> přípravku CARVYKTI byly u pacientů s mírnou dysfunkcí jater [(celkový bilirubin ≤ horní limit normálu (ULN) a aspartátaminotransferáza > ULN) nebo (ULN < celkový bilirubin ≤ 1,5násobek ULN)] a pacientů s normální funkcí jater podobné.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Přípravek CARVYKTI zahrnuje upravené lidské T-lymfocyty; proto neexistují žádná reprezentativní *in vitro* stanovení, *ex vivo* modely ani *in vivo* modely, které by mohly přesně řešit toxikologické charakteristiky humánního přípravku. Proto nebyly tradiční toxikologické studie používané při vývoji léčivých přípravků provedeny.

#### Karcinogenita a mutagenita

Studie genotoxicity ani karcinogenity nebyly provedeny.

Riziko inserční mutageneze vznikající při výrobě přípravku CARVYKTI po transdukci autologních lidských T-lymfocytů integrujícím lentivirovým vektorem (LV) bylo posouzeno vyhodnocením integračního vzoru vektoru v přípravku CARVYKTI před infuzí. Tato analýza místa inserce genomu byla provedena na přípravcích CARVYKTI ze 7 vzorků od 6 pacientů s mnohočetným myelomem a ze 3 vzorků od 3 zdravých dárců. Žádné důkazy preferenční integrace poblíž dotčených genů nebyly zjištěny.

## Reprodukční toxikologie

Žádné studie reprodukční a vývojové toxicity na zvířatech nebyly s přípravkem CARVYKTI provedeny.

Studie s cílem vyhodnotit vliv přípravku CARVYKTI na fertilitu nebyly provedeny.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Cryostor CS5 (obsahuje dimethylsulfoxid)

### **6.2 Inkompatibility**

Z důvodů neexistence studií kompatibility se tento léčivý přípravek nesmí mísit s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

9 měsíců.

Po rozmrazení: maximálně 2,5 hodiny při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C). Infuze přípravku CARVYKTI se musí začít podávat ihned po rozmrazení a dokončit do 2,5 hodiny.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Přípravek CARVYKTI se musí uchovávat a přepravovat v plynné fázi kapalného dusíku ( $\leq -120$  °C) a musí zůstat zmrazený, dokud nebude pacient připraven k léčbě, aby se zajistilo, že k podání pacientovi budou k dispozici životaschopné buňky.

Rozmrazeným léčivým přípravkem se nesmí třepat, nesmí se znovu zmrazovat ani dávat do chladničky.

Infuzní vak uchovávejte v hliníkové kryokazetě.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rozmrazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci**

Infuzní vak z ethylen-vinyl-acetátu (EVA) s utěsněnou doplňovací trubicí a dvěma přístupnými porty pro bodec obsahující buď 30 ml (50 ml vak) nebo 70 ml (250 ml vak) buněčné disperze.

Jeden infuzní vak je zabalen v hliníkové kryokazetě.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Přípravek CARVYKTI se nesmí ozařovat, protože ozáření by léčivý přípravek mohlo inaktivovat.

#### Opatření, která je nutno učinit při zacházení s přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek CARVYKTI musí být na pracovišti přepravován v uzavřených, nerozbitných a nepropustných nádobách.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotníci pracovníci, kteří zachází s přípravkem CARVYKTI, musí přijmout příslušná opatření (nosit rukavice, ochranný oděv a ochranu očí), aby se zamezilo přenosu infekčních onemocnění.

Přípravek CARVYKTI musí být uchováván vždy při teplotě  $\leq -120$  °C, dokud nebude obsah vaku rozmrazen k infuzi.

### Příprava před podáním

Načasování rozmrazení a podání přípravku CARVYKTI infuzí se má zkoordinovat; čas infuze se má potvrdit předem a čas zahájení rozmrazování se musí upravit tak, aby byl přípravek CARVYKTI k dispozici pro infuzi, až bude pacient připravený. Léčivý přípravek se má podat ihned po rozmrazení a infuze se má dokončit do 2,5 hodiny po rozmrazení.

- Před přípravou přípravku CARVYKTI je třeba potvrdit totožnost pacienta tak, že se jeho totožnost porovná s identifikátory pacienta na kryokazetě přípravku CARVYKTI a na informačním listu šarže. Infuzní vak přípravku CARVYKTI se nemá z kryokazety vyjmout, pokud informace na štítku specifickém pro pacienta neodpovídají určenému pacientovi.
- Jakmile se identifikace pacienta potvrdí, má se infuzní vak přípravku CARVYKTI vyjmout z kryokazety.
- Infuzní vak je třeba před a po rozmrazení zkontrolovat, zda není porušena celistvost obalu, jako jsou trhliny nebo praskliny. Pokud je vak poškozený, přípravek nepodávejte a kontaktujte společnost **Janssen-Cilag International NV**.

### *Rozmrazování*

- Před rozmrazováním se má infuzní vak vložit do uzavíratelného plastového vaku.
- Přípravek CARVYKTI se má rozmrazovat při teplotě  $37\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  pomocí vodní lázně nebo zařízení pro rozmrazování za sucha, dokud v infuzním vaku nebude žádný viditelný led. Celková doba od zahájení rozmrazování do jeho dokončení nesmí přesáhnout 15 minut.
- Infuzní vak se má vyjmout z uzavíratelného plastového vaku a osušit. Obsah infuzního vaku se má jemně promíchat, aby se dispergovaly shluky buněčného materiálu. Pokud viditelné shluky buněčného materiálu přetrvávají, má se obsah vaku nadále jemně mísit. Malé shluky buněčného materiálu se musí dispergovat jemným ručním mísením. Přípravek CARVYKTI se před infuzí nesmí přefiltrovávat do jiné nádoby, propírat, odstředovat a/nebo resuspendovat v novém médiu.
- Po rozmrazení se léčivý přípravek nesmí znovu zmrazovat ani dávat do chladničky.

### *Podávání*

- Přípravek CARVYKTI je určen pouze k jednorázovému autolognímu podání.
- Před infuzí a během období zotavování zajistěte, aby byl k dispozici tocilizumab a vybavení pro léčbu naléhavých stavů.
- Potvrďte pacientovu totožnost porovnáním s identifikátory pacienta na infuzním vaku přípravku CARVYKTI a na informačním listu šarže. Přípravek CARVYKTI nepodávejte, pokud informace na štítku specifickém pro pacienta neodpovídá určenému pacientovi.
- Po rozmrazení se musí celý obsah vaku přípravku CARVYKTI podat intravenózní infuzí během 2,5 hodiny při pokojové teplotě ( $20\text{ °C}$  až  $25\text{ °C}$ ) za pomoci infuzních souprav vybavených in-line filtrem. Infuze obvykle trvá méně než 60 minut.
- **NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.**
- Během infuze přípravku CARVYKTI obsah vaku jemně míchejte, aby se dispergovaly shluky buněk.
- Po podání celého obsahu vaku s přípravkem infuzní hadičku, včetně in-line filtru, propláchněte injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby se zajistilo, že se podá všechny léčivý přípravek.

### Opatření, která jsou nutná přijmout k likvidaci léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který se dostal do styku s přípravkem CARVYKTI (tuhý a tekutý odpad), se musí zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem v souladu s místními pokyny k zacházení s materiálem lidského původu a musí se takto i likvidovat.

### Opatření v případě náhodné expozice

Při náhodné expozici musí být dodrženy místní pokyny k zacházení s materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které se dostaly do styku s přípravkem CARVYKTI, se musí dekontaminovat příslušným dezinfekčním prostředkem.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/22/1648/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 25. května 2022  
Datum posledního prodloužení registrace: 11. března 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

MM/RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ  
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A  
ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

**A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

**B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

**C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).



- **Další opatření k minimalizaci rizik**

### **Program řízené distribuce a dostupnost tocilizumabu**

K minimalizaci rizika CRS (včetně HLH) a neurotoxicity (včetně ICANS a jiných neurotoxicit) souvisejících s léčbou přípravkem CARVYKTI držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že všechna centra, která vydávají přípravek CARVYKTI, budou kvalifikována v souladu se sjednaným programem řízené distribuce, a to tak, že:

- před infuzí přípravku CARVYKTI zajistí na pracovišti okamžitý přístup k jedné dávce tocilizumabu na pacienta. Léčebné centrum musí mít přístup k další dávce tocilizumabu během 8 hodin po každé předchozí dávce. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab nebude k dispozici v důsledku nedostatku zaevidovaném v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že na pracovišti budou místo tocilizumabu k dispozici vhodná alternativní opatření k léčbě CRS.

Přípravek CARVYKTI se bude dodávat pouze do kvalifikovaných center a pouze pokud zdravotnický pracovník poskytující léčbu pacientovi podstoupí edukační program pro zdravotnické pracovníky.

**Edukační program:** před uvedením přípravku CARVYKTI v daném členském státě musí držitel rozhodnutí o registraci zajistit schválení obsahu a formátu edukačních materiálů příslušnou národní regulační autoritou.

#### Edukační program pro zdravotnické pracovníky

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v každém členském státě, kde se bude přípravek CARVYKTI obchodovat, budou všem zdravotnickým pracovníkům, u kterých se předpokládá, že budou přípravek CARVYKTI předepisovat, vydávat a podávat, poskytnuty pokyny:

- ke zvýšení povědomí o CRS (včetně HLH) a neurotoxicity (včetně ICANS a jiných neurotoxicit) a jejich příslušném sledování, prevenci a léčbě, včetně významu dostupnosti tocilizumabu na daném pracovišti před léčbou pacienta.
- k poučení pacienta o relevantních informacích.
- k hlášení závažných nežádoucích účinků souvisejících s přípravkem CARVYKTI.
- před léčbou pacienta zajistit, že na pracovišti bude pro každého pacienta k dispozici tocilizumab; ve výjimečném případě, kdy tocilizumab nebude k dispozici v důsledku nedostatku zaevidovaném v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, zajistí, že na pracovišti bude k dispozici vhodná alternativní léčba CRS.

#### Školení o zacházení s léčivým přípravkem:

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že všichni zdravotničtí pracovníci a další personál účastníci se přepravy, uchovávání, rozmrazování, přípravy nebo zacházení s přípravkem CARVYKTI budou proškoleni:

- s cílem zvýšit povědomí o významu potenciálních rizik snížené životaschopnosti buněk v důsledku nesprávného zacházení s léčivým přípravkem nebo jeho nesprávné přípravy.
- ohledně opatření, jež se mají přijmout před zacházením s přípravkem CARVYKTI nebo jeho podáním (tj. jak léčivý přípravek zkontrolovat před podáním, jak jej rozmrazovat a jak jej podávat).

#### Edukační program pro pacienty

Pacienty informuje a vysvětluje jim:

- rizika CRS (včetně HLH) a neurotoxicity (včetně ICANS a jiných neurotoxicit) související s přípravkem CARVYKTI a zvyšuje povědomí o příznacích vyžadujících okamžitou lékařskou péči.
- potřebu vždy u sebe mít kartu pacienta a sdílet ji se všemi zdravotnickými pracovníky, kteří

poskytují péči (včetně pohotovostní péče), aby zdravotnický pracovník mohl kontaktovat předepisujícího specialistu CAR-T léčby.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

<b>Popis</b>	<b>Termín splnění</b>
K další charakterizaci dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku CARVYKTI u indikované populace s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem držitel rozhodnutí o registraci předloží výsledky dlouhodobé pozorovací studie u účastníků předtím léčených ciltakabtagenem autoleucelem.	červen 2043
K další charakterizaci dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti přípravku CARVYKTI u indikované populace s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem provede držitel rozhodnutí o registraci pozorovací poregistrační bezpečnostní studii a předloží její výsledky na základě registru.	prosinec 2042
K další charakterizaci dlouhodobé bezpečnosti přípravku CARVYKTI u indikované populace s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem provede držitel rozhodnutí o registraci pozorovací poregistrační bezpečnostní studii a předloží její výsledky na základě dat pacientů primárně z oblasti EU.	prosinec 2042

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ NÁDOBA (KRYOKAZETA)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CARVYKTI  $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$  buněk v infuzní disperzi  
ciltakabtagen autoleucel (CAR+ životaschopné T-lymfocyty)

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje buňky lidského původu.

Autologní lidské T-lymfocyty geneticky modifikované *ex vivo* pomocí lentivirového vektoru kódujícího chimérický antigenní receptor (CAR) zaměřený proti BCMA.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Cryostor CS5 (obsahuje dimethylsulfoxid).

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

30 ml nebo 70 ml buněčné disperze v jednom vaku

Viz informační list šarže.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Nezadržujte.

NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

Neprotřepávejte.

Chraňte před chladem.

Řádně identifikujte určeného příjemce a přípravek.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze autologní použití.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte a převázejte zmrazené  $\leq -120$  °C v plynné fázi kapalného dusíku.  
Léčivý přípravek před použitím nerozmrazujte.  
Znovu nezmrazujte.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy pro nakládání s odpadním materiálem lidského původu.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1648/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lot  
Jméno pacienta:  
Datum narození pacienta:  
SEC:  
Identifikátor vaku:  
Identifikátor objednávky:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Neuplatňuje se.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Neuplatňuje se.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****INFUZNÍ VAK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

CARVYKTI  $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$  buněk v infuzní disperzi  
ciltakabtagen autoleucel (CAR+ životaschopné T-lymfocyty)  
Pouze intravenózní podání.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lot  
Jméno pacienta:  
Datum narození pacienta:  
SEC:  
Identifikátor vaku:  
Identifikátor objednávky:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

30 ml nebo 70 ml buněčné disperze v jednom vaku  
Viz informační list šarže.

**6. JINÉ**

Pouze autologní použití.  
Ověřte totožnost pacienta



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INFORMAČNÍM LISTU ŠARŽE, KTERÝ JE PŘILOŽEN KE KAŽDÉ ZÁSILCE PRO JEDNOHO PACIENTA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CARVYKTI  $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$  buněk v infuzní disperzi  
ciltakabtagen autoleucel (CAR+ životaschopné T-lymfocyty)

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Autologní lidské T-lymfocyty geneticky modifikované *ex vivo* pomocí lentivirového vektoru kódujícího chimérický antigenní receptor (CAR) zaměřený proti BCMA  
Tento léčivý přípravek obsahuje buňky lidského původu.

**3. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET A DÁVKA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

	Identifikátor vaku	Tělesná hmotnost pacienta (kg)	Celkový objem (ml)	Dávka přípravku na vak

Hliníková kryokazeta obsahující jeden individuálně balený sterilní infuzní vak.

Cílová dávka je  $0,75 \times 10^6$  CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti (nepřesahující  $1 \times 10^8$  CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů).

Pacienti s tělesnou hmotností 100 kg a méně:  $0,5 - 1 \times 10^6$  CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti.

Pacienti s tělesnou hmotností vyšší než 100 kg:  $0,5 - 1 \times 10^8$  CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů (bez ohledu na tělesnou hmotnost).

**4. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání.

**5. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

TENTO DOKUMENT USCHOVEJTE A MĚJTE JEJ K DISPOZICI PŘI PŘÍPRAVĚ NA PODÁNÍ PŘÍPRAVKU CARVYKTI

Pouze autologní použití.

Nezadržujte.

NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

Neprotřepávejte.

Chraňte před chladem.

Řádně identifikujte určeného příjemce a přípravek.

**6. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte a převázejte zmrazené ( $\leq -120$  °C). Infuzní vak uchovávejte v hliníkové kryokazetě, dokud nebude připraven na rozmrazení a k podání. Před rozmrazováním vložte infuzní vak do uzavíratelného plastového vaku. Vak neotevírejte, dokud nedojde k rozmrazení. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

**7. POUŽITELNOST A DALŠÍ SPECIFICKÉ INFORMACE O ŠARŽI**

Vyrobil:	
Datum výroby:	
Datum expirace:	DD/MMM/RRRR

**8. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy pro nakládání s odpadním materiálem lidského původu.

**9. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## INFORMACE O PACIENTOVI

Lot:

Jméno pacienta:

Datum narození pacienta:

SEC:

Identifikátor objednávky:

**10. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**11. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1648/001

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ buněk v infuzní disperzi** ciltakabtagen autoleucel (CAR+ životaschopné T-lymfocyty)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Lékař nebo zdravotní sestra Vám předá kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace o léčbě přípravkem CARVYKTI. Pečlivě si ji přečtěte a dodržujte pokyny v ní uvedené.
- Kartu pacienta vždy noste s sebou a vždy ji ukažte každému lékaři nebo zdravotní sestře, kteří Vás budou vyšetřovat, nebo v případě návštěvy nemocnice.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek CARVYKTI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek CARVYKTI podán
3. Jak se přípravek CARVYKTI podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek CARVYKTI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek CARVYKTI a k čemu se používá**

- Přípravek CARVYKTI je léčivý přípravek genové terapie (léčba geneticky modifikovanými buňkami), který byl vyroben speciálně pro Vás z Vašich vlastních bílých krvinek nazývaných T-lymfocyty.
- Přípravek CARVYKTI se používá k léčbě dospělých s rakovinou kostní dřeně nazývanou mnohočetný myelom. Podává se v případech, kdy nefungovala nejméně jedna jiná léčba.

#### **Jak přípravek CARVYKTI funguje**

- Bílé krvinky odebrané z Vaší krve se v laboratoři upraví tak, že se do nich vloží gen, který jim umožní vytvářet bílkovinu nazývanou chimérický antigenní receptor (CAR).
- CAR se může navázat na zvláštní bílkovinu na povrchu myelomových buněk, což umožní bílým krvinkám myelomové buňky rozpoznat a napadnout je.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek CARVYKTI podán**

##### **Přípravek CARVYKTI Vám nesmí být podán**

- jestliže jste alergický(á) na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na kteroukoli složku léků, které Vám před léčbou přípravkem CARVYKTI budou podány ke snížení počtu bílých krvinek v krvi (lymfodepleční léčba) (viz také bod 3, Jak se přípravek CARVYKTI podává).

Pokud se domníváte, že můžete být alergický(á), porad'te se se svým lékařem.

## **Upozornění a opatření**

Před tím, než Vám bude přípravek CARVYKTI podán, informujte svého lékaře, pokud máte:

- současné problémy s nervovým systémem nebo jste je měl(a) v minulosti – jako jsou záchvaty křečí, mozková mrtvice, nová nebo zhoršující se ztráta paměti
- jakékoli problémy s plícemi, srdcem nebo krevním tlakem (nízký nebo zvýšený)
- problémy s játry nebo ledvinami.
- známky nebo příznaky reakce štěpu proti hostiteli. K tomu dochází, když transplantované buňky napadnou tělo, což vyvolává příznaky jako je vyrážka, pocit na zvracení, zvracení, průjem a krev ve stolici.

Pokud se Vás něco z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(jistá)), poraďte se před tím, než Vám bude přípravek CARVYKTI podán, se svým lékařem.

## **Testy a kontroly**

**Dříve než Vám bude přípravek CARVYKTI podán, lékař:**

- zkontroluje počty krevních elementů
- vyšetří Vaše plíce, srdce a krevní tlak
- bude hledat známky infekce - infekce bude залéčena, než Vám bude přípravek CARVYKTI podán
- zkontroluje, zda se Vaše nádorové onemocnění nezhoršuje
- vyšetří Vás na hepatitidu (zánět jater) B, hepatitidu C nebo infekci vyvolanou virem HIV
- zkontroluje, zda jste nebyl(a) během posledních 6 týdnů očkován(a) nebo zda očkování v několika příštích měsících neplánujete.

**Po léčbě přípravkem CARVYKTI lékař:**

- bude pravidelně kontrolovat Vaši krev, protože počet krevních buněk a dalších krevních složek může klesat.

Lékaře ihned informujte, pokud dostanete horečku, zimnici nebo se u Vás objeví nějaké známky nebo příznaky infekce, budete se cítit unavený(á) nebo se Vám budou dělat modřiny nebo budete krvácet.

## **Sledujte u sebe závažné nežádoucí účinky**

Existují závažné nežádoucí účinky, o kterých je třeba ihned informovat lékaře nebo zdravotní sestru a které mohou vyžadovat okamžité lékařské ošetření. Viz bod 4 v části „Závažné nežádoucí účinky“.

## **Děti a dospívající**

Přípravek CARVYKTI se nemá používat u dětí a dospívajících ve věku do 18 let, protože tento léčivý přípravek nebyl u této věkové skupiny hodnocen a není známo, zda je bezpečný a účinný.

## **Další léčivé přípravky a přípravek CARVYKTI**

Před tím, než Vám bude přípravek CARVYKTI podán, lékaře nebo zdravotní sestru informujte, pokud užíváte, nebo jste v nedávné době užíval(a) či možná budete užívat nějaké jiné léky.

Zejména informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud užíváte:

- léky, které tlumí imunitní systém, jako jsou kortikosteroidy.

Tyto léky mohou mít vliv na účinnost přípravku CARVYKTI.

## **Vakcíny a přípravek CARVYKTI**

Určitý typ vakcín, nazývaných živé vakcíny, Vám nesmí být podán:

- během 6 týdnů před tím, než Vám bude podán krátký cyklus chemoterapie (nazývaný lymfodepleční chemoterapie) k přípravě těla na podání přípravku CARVYKTI.
- po léčbě přípravkem CARVYKTI, kdy se imunitní systém zotavuje.

Pokud musíte podstoupit nějaké očkování, poraďte se se svým lékařem.

## **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

- To proto, že účinky přípravku CARVYKTI u těhotných nebo kojících žen nejsou známy.

- Přípravek CARVYKTI může poškodit nenarozené nebo kojené dítě.

Pokud otěhotníte nebo se domníváte, že byste mohla být těhotná po léčbě přípravkem CARVYKTI, ihned to sdělte svému lékaři.

Před zahájením léčby si musíte udělat těhotenský test. Přípravek CARVYKTI se má podávat pouze v případě, kdy výsledky prokáží, že nejste těhotná.

Pokud jste léčbu přípravkem CARVYKTI podstoupila, je třeba, abyste všechny plány týkající se otěhotnění prodiskutovala se svým lékařem.

### **Řízení dopravních prostředků a používání nástrojů nebo obsluha strojů**

Přípravek CARVYKTI může závažně ovlivnit Vaši schopnost řídit, používat nástroje nebo obsluhovat stroje, protože vyvolává nežádoucí účinky, která mohou vést k tomu, že:

- se budete cítit unavený(á)
- budete mít problémy s rovnováhou a koordinací pohybů
- se budete cítit zmatený(á), slabý(á) nebo se Vám bude točit hlava.

Po dobu nejméně 8 týdnů po podání přípravku CARVYKTI a pokud se tyto příznaky vrátí, neřid'te ani nepoužívejte nástroje ani neobsluhujte stroje.

### **Přípravek CARVYKTI obsahuje dimethylsulfoxid (DMSO) a kanamycin**

Tento léčivý přípravek obsahuje DMSO (látku používanou k uchování zmrazených buněk) a může obsahovat stopy kanamycinu (aminoglykosidového antibiotika), přičemž obě tyto látky mohou někdy vyvolat alergické reakce. Lékař Vás bude sledovat s ohledem na známky případné alergické reakce.

## **3. Jak se přípravek CARVYKTI podává**

Přípravek CARVYKTI Vám bude vždy podávat zdravotnický pracovník v kvalifikovaném léčebném centru.

### **Výroba přípravku CARVYKTI z Vašich vlastních krvinek**

Přípravek CARVYKTI se vyrábí z Vašich vlastních bílých krvinek. Krvinky Vám budou odebrány k přípravě léku.

- Lékař Vám pomocí katetru (hadičky) zavedeného do žíly odebere určité množství krve.
- Z krve budou odděleny určité bílé krvinky – zbytek krve se vrátí do žíly. Tomuto procesu se říká „leukaferéza“.
- Tento proces může trvat 3 až 6 hodin a může být nutné ho opakovat.
- Vaše bílé krvinky budou odeslány do výrobního centra, kde budou pozměněny, čímž vznikne přípravek CARVYKTI. Tento proces trvá asi 4 týdny.
- Během výroby přípravku CARVYKTI můžete dostávat jiné léky k léčbě mnohočetného myelomu. To proto, aby nedošlo ke zhoršení Vašeho zdravotního stavu.

### **Léky podávané před léčbou přípravkem CARVYKTI**

**Několik dní před podáním** – bude Vám podána léčba nazývaná „lymfodepleční terapie“ s cílem připravit tělo na přípravek CARVYKTI. Tato léčba snižuje počty bílých krvinek v krvi, takže geneticky modifikované bílé krvinky z přípravku CARVYKTI se budou moci po vrácení do těla množit.

**30 až 60 minut před podáním** – mohou Vám být podány jiné léky. Ty mohou zahrnovat:

- antihistaminikum ke zmírnění alergické reakce – jako je difenhydramin
- léky na horečku – jako je paracetamol.

Lékař nebo zdravotní sestra pečlivě zkontrolují, zda léčba přípravkem CARVYKTI, která Vám bude podána, pochází z Vašich vlastních bílých krvinek.

## **Jak Vám bude přípravek CARVYKTI podán**

Přípravek CARVYKTI je jednorázová léčba. Nebude podáván znovu.

- Lékař nebo zdravotní sestra Vám přípravek CARVYKTI podají do žíly tzv. kapačkou. Toto podání se nazývá „intravenózní infuze“ a obvykle trvá méně než 60 minut. Přípravek CARVYKTI je geneticky modifikovanou verzí Vašich bílých krvinek.
- Zdravotnický pracovník, který bude nakládat s přípravkem CARVYKTI, přijme příslušná opatření, aby se zabránilo možnosti přenosu infekčních chorob.
- Zároveň budou dodržovány místní pokyny k čištění nebo likvidaci materiálů, které se dostaly do styku s přípravkem CARVYKTI.

## **Po podání přípravku CARVYKTI**

- Naplánujte si pobyt v blízkosti nemocnice, kde jste byl(a) léčen(a), po dobu nejméně 4 týdnů po podání přípravku CARVYKTI.
  - Po dobu nejméně 14 dní po podání přípravku CARVYKTI musíte navštěvovat nemocnici každý den. To proto, aby lékař mohl kontrolovat, že léčba funguje, a aby Vás mohl ošetřit, pokud se objeví nežádoucí účinky. Pokud se objeví závažné nežádoucí účinky, může být nutné, abyste zůstal(a) v nemocnici, dokud se nežádoucí účinky nedostanou pod kontrolu, a budete moci bezpečně z nemocnice odejít.
  - Pokud jednu z návštěv nestihnete, zavolejte co nejdříve svému lékaři nebo do kvalifikovaného léčebného centra, abyste si sjednali novou návštěvu.
- Budete požádáni o zařazení do registru pacientů léčených obdobnými přípravky na dobu nejméně 15 let s cílem sledovat Váš zdravotní stav a lépe porozumět dlouhodobým účinkům přípravku CARVYKTI.
- Přítomnost přípravku CARVYKTI v těle může vést k tomu, že některé komerční testy na infekci HIV budou nesprávně vykazovat pozitivní výsledky, i když budete HIV negativní.
- Poté, kdy Vám bude podán přípravek CARVYKTI, nesmíte darovat krev, orgány, tkáň ani buňky k transplantaci.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přípravek CARVYKTI může vyvolat nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo život ohrožující.

### **Závažné nežádoucí účinky**

Pokud se u Vás objeví některý z následujících závažných nežádoucích účinků, které mohou být těžké a mohou být i smrtelné, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

- Závažná imunitní reakce známá jako „syndrom z uvolnění cytokinů“ (CRS), některé jeho příznaky zahrnují:
  - Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):
    - zimnice, horečka (38 °C nebo vyšší),
    - zrychlený tep, dýchací obtíže,
    - nízký krevní tlak, což může vést k pocitu závratí nebo točení hlavy.
- Účinky na nervový systém, jejichž příznaky se mohou objevit dny nebo týdny po podání infuze a mohou být zpočátku mírné. Některé z těchto příznaků mohou být známkami závažné imunitní reakce nazývané „syndrom neurotoxicity spojený s imunitními efektorovými buňkami“ (ICANS) nebo mohou být známkami a příznaky parkinsonismu:

**Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- pocit zmatenosti,
- snížená bdělost, dezorientovanost, úzkost, ztráta paměti,
- potíže s mluvením nebo nesrozumitelná řeč,
- zpomalené pohyby, změny rukopisu

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- ztráta koordinace ovlivňující pohyby a rovnováhu,
- potíže se čtením, psaním a porozuměním slovům,
- změny osobnosti, které mohou zahrnovat nižší hovornost, nezájem o aktivity a sníženou mimiku

- Přípravek CARVYKTI může zvýšit riziko život ohrožujících infekcí, které mohou vést k úmrtí.

Pokud zaznamenáte některý z výše uvedených nežádoucích účinků, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

### **Další nežádoucí účinky**

Níže jsou uvedeny další nežádoucí účinky. Pokud Vás některý z těchto nežádoucích účinků postihne, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

**Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- infekce v nose, vedlejších nosních dutinách nebo v hrdle (rýma)
- bakteriální infekce
- kašel, dušnost
- pneumonie (infekce plic)
- virová infekce
- bolest hlavy
- problémy se spánkem
- bolest, včetně bolestí svalů a kloubů
- otok vyvolaný hromaděním tekutin v těle
- pocit silné únavy
- pocit na zvracení, snížení chuti k jídlu, zácpa, zvracení, průjem
- problémy s pohybem, včetně svalových křečí, svalové ztuhlosti
- poškození nervů, které může způsobit mravenčení, necitlivost, bolest nebo ztrátu vnímání bolesti
- nízké hladiny protilátek nazývaných imunoglobuliny v krvi – což může vést k infekcím
- nízká hladina kyslíku v krvi způsobující dušnost, kašel, bolest hlavy a zmatenost
- zvýšený krevní tlak
- krvácení, které může být závažné, nazývané „hemoragie“
- abnormální krevní testy ukazující na:
  - nízké počty bílých krvinek (včetně neutrofilů a lymfocytů)
  - nízké počty krevních destiček (napomáhajících srážení krve) a červených krvinek
  - nízké hladiny vápníku, sodíku, draslíku, hořčíku, fosfátu v krvi
  - nízké hladiny albuminu, což je typ bílkoviny v krvi
  - problémy se srážením krve
  - zvýšené hladiny bílkoviny nazývané ferritin v krvi
  - zvýšené krevní hladiny enzymů nazývaných gamaglutamyltransferáza a aminotransferázy

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- nízký počet bílých krvinek (neutrofilů), který se může vyskytnout při infekci a horečce
- gastroenteritida (zánět žaludku a střev)
- bolest břicha
- infekce močových cest
- plísňová infekce



- zvýšený počet určitého typu bílých krvinek (lymfocytů)
- závažná infekce v celém těle (sepse)
- selhání ledvin
- abnormální srdeční tep
- závažná imunitní reakce postihující krvinky – může vést ke zvětšení jater a sleziny, nazývá se „hemofagocytární lymfocytóza“
- závažný stav, kdy z cév uniká tekutina do tělních tkání, nazývaný „syndrom kapilárního úniku“
- zvýšené hladiny enzymu nazývaného „alkalická fosfatáza“ v krvi
- svalový třes
- mírná svalová slabost způsobená poškozením nervů
- silná zmatenost
- necitlivost v obličeji, obtíže s pohybem svalů obličeje a očí
- vysoká hladina bilirubinu v krvi
- krevní sraženina
- kožní vyrážka
- zvýšená hladina bílkoviny nazývané C-reaktivní protein v krvi, což může ukazovat na infekci nebo zánět

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- mravenčení, necitlivost a bolest v rukou a nohou, obtíže s chůzí, slabost nohou a/nebo paží a potíže s dechem

Pokud Vás postihne některý z výše uvedených nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Nesnažte se sami léčit své příznaky jinými léky.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak přípravek CARVYKTI uchovávat**

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku nádoby a infuzním vaku za „EXP“.

Uchovávejte přípravek zmrazený v plynné fázi kapalného dusíku ( $\leq -120$  °C), dokud nebude rozmrazen k použití.

Znovu nezmrazujte.

### **6. Obsah balení a další informace**

#### **Co přípravek CARVYKTI obsahuje**

Léčivou látkou je ciltakabtagen autoleucel.

Jeden infuzní vak přípravku CARVYKTI obsahuje buněčnou disperzi ciltakabtagenu autoleucelu obsahující  $3,2 \times 10^6$  až  $1 \times 10^8$  CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů suspendovaných v kryokonzervačním roztoku.

Infuzní vak obsahuje 30 nebo 70 ml infuzní disperze.

Pomocnou látkou je roztok (Cryostor CS5) používaný k uchování zmrazených buněk (viz bod 2, Přípravek CARVYKTI obsahuje DMSO a kanamycin).

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské buňky.

### **Jak přípravek CARVYKTI vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek CARVYKTI je bezbarvá až bílá buněčná infuzní disperze s odstíny bílé, žluté a růžové, o objemu 30 ml nebo 70 ml, dodávaná v 50 ml, respektive 250 ml infuzním vaku, individuálně zabalená v hliníkové kryokazetě.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

### **Výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

#### **Österreich**

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

#### **Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Přípravek CARVYKTI se nesmí ozařovat, protože ozáření by léčivý přípravek mohlo inaktivovat.

**Opatření, která je nutno učinit při zacházení s přípravkem nebo před jeho podáním**

Přípravek CARVYKTI musí být na pracovišti přepravován v uzavřených, nerozbitných a nepropustných nádobách.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří zachází s přípravkem CARVYKTI, musí přijmout příslušná opatření (nosit rukavice, ochranný oděv a ochranu očí), aby se zamezilo přenosu infekčních onemocnění.

Přípravek CARVYKTI musí vždy být při teplotě  $\leq -120$  °C, dokud nebude obsah vaku rozmrazen k infuzi.

#### Příprava před podáním

Načasování rozmrazení a podání přípravku CARVYKTI infuzí se má zkoordinovat; čas infuze se má potvrdit předem a čas zahájení rozmrazování se musí upravit tak, aby byl přípravek CARVYKTI k dispozici pro infuzi, až bude pacient připravený. Léčivý přípravek se má podat ihned po rozmrazení a infuze se má dokončit do 2,5 hodiny po rozmrazení.

- Před přípravou přípravku CARVYKTI je třeba potvrdit totožnost pacienta tak, že se jeho totožnost porovná s identifikátory pacienta na kryokazetě přípravku CARVYKTI a v informačním listu šarže. Infuzní vak přípravku CARVYKTI se nemá z kryokazety vyjmout, pokud informace na štítku specifickém pro pacienta neodpovídají určenému pacientovi.
- Jakmile se identifikace pacienta potvrdí, má se infuzní vak přípravku CARVYKTI vyjmout z kryokazety.
- Infuzní vak je třeba před a po rozmrazení zkontrolovat, zda není porušena celistvost obalu, jako jsou trhliny nebo praskliny. Pokud je vak poškozený, přípravek nepodávejte a kontaktujte společnost **Janssen-Cilag International NV**.

#### *Rozmrazování*

- Před rozmrazováním se má infuzní vak vložit do uzavíratelného plastového vaku.
- Přípravek CARVYKTI se má rozmrazovat při teplotě  $37$  °C  $\pm$   $2$  °C pomocí vodní lázně nebo zařízení pro rozmrazování za sucha, dokud v infuzním vaku nebude žádný viditelný led. Celková doba od zahájení rozmrazování do jeho dokončení nesmí přesáhnout 15 minut.
- Infuzní vak se má vyjmout z uzavíratelného plastového vaku a osušit. Obsah infuzního vaku se musí jemně promíchat, aby se dispergovaly shluky buněčného materiálu. Pokud viditelné shluky buněčného materiálu přetrvávají, musí se obsah vaku nadále jemně mísit. Malé shluky buněčného materiálu se musí dispergovat jemným ručním mísením. Přípravek CARVYKTI se před infuzí nesmí přefiltrovávat do jiné nádoby, propírat, odstředovat a/nebo resuspendovat v novém médiu.
- Po rozmrazení se léčivý přípravek nesmí znovu zmrazovat ani dávat do chladničky.

#### *Podávání*

- Přípravek CARVYKTI je určen pouze k jednorázovému autolognímu použití.
- Před infuzí a během období zotavování zajistěte, aby byl k dispozici tocilizumab a vybavení pro léčbu naléhavých stavů. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab nebude k dispozici v důsledku nedostatku zaevidovaném v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí být před infuzí k dispozici přístup k vhodné alternativní léčbě CRS místo tocilizumabu.
- Potvrďte pacientovu totožnost porovnáním s identifikátory pacienta na infuzním vaku přípravku CARVYKTI a v informačním listu šarže. Přípravek CARVYKTI nepodávejte, pokud informace na štítku specifickém pro pacienta neodpovídá určenému pacientovi.
- Po rozmrazení se musí celý obsah vaku přípravku CARVYKTI podat intravenózní infuzí při pokojové teplotě ( $20$  °C až  $25$  °C) během 2,5 hodiny za pomoci infuzních souprav vybavených in-line filtrem. Infuze obvykle trvá méně než 60 minut.
- **NEPOUŽÍVEJTE** leukodepleční filtr.
- Během infuze přípravku CARVYKTI obsah vaku jemně míchejte, aby se dispergovaly shluky buněk.
- Po podání celého obsahu vaku s přípravkem propláchněte infuzní hadičku včetně in-line filtru injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci  $9$  mg/ml ( $0,9\%$ ), aby se zajistilo, že se podá všechen léčivý přípravek.

#### Opatření, která jsou nutná přijmout k likvidaci léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který se dostal do styku s přípravkem CARVYKTI (tuhý a tekutý odpad), se musí zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem v souladu s místními pokyny k zacházení s materiálem lidského původu a musí se takto i likvidovat.

Opatření v případě náhodné expozice

Při náhodné expozici se musí dodržet místní pokyny k zacházení s materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které se dostaly do styku s přípravkem CARVYKTI, se musí dekontaminovat příslušným dezinfekčním prostředkem.

**PŘÍLOHA IV**

**ZÁVĚRY ŽÁDOSTI O JEDNOLETOU OCHRANU UVÁDĚNÍ PŘÍPRAVKU NA TRH  
PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

### **Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:**

- **Jednoletá ochrana uvádění přípravku na trh**

Výbor CHMP přezkoumal údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci s ohledem na čl. 14 odst. 11 nařízení (ES) č. 726/2004 a dospěl k závěru, že nová léčebná indikace přináší významný klinický prospěch ve srovnání se stávajícími terapiemi, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.