

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ κύτταρα διασπορά προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

2.1 Γενική περιγραφή

Το CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν το οποίο περιέχει γενετικά τροποποιημένα αυτόλογα T κύτταρα διαμολυσμένα *ex vivo* με τη χρήση ενός μη ικανού για αντιγραφή λεντι-ικού φορέα που κωδικοποιεί έναν χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR) κατά του αντιγόνου ωρίμανσης των B κυττάρων (BCMA), ο οποίος αποτελείται από δύο αντισώματα μονής περιοχής συνδεδεμένα με μία συνδιεγερτική περιοχή 4-1BB και μία περιοχή σηματοδότησης CD3-ζήτα.

2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Κάθε ειδικός για τον ασθενή σάκος έγχυσης του CARVYKTI περιέχει ciltacabtagene autoleucel σε συγκέντρωση εξαρτώμενη από την παρτίδα αυτόλογων T κυττάρων, γενετικά τροποποιημένων που εκφράζουν έναν αντι-BCMA χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα) (βλ. παράγραφο 4.2). Το φαρμακευτικό προϊόν είναι συσκευασμένο σε έναν σάκο έγχυσης ο οποίος περιέχει κυτταρική διασπορά προς έγχυση $3,2 \times 10^6$ έως 1×10^8 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων τα οποία έχουν εναιωρηθεί σε διάλυμα κρυοσυντηρητικού μέσου.

Ένας σάκος έγχυσης περιέχει 30 ml ή 70 ml διασποράς προς έγχυση.

Η κυτταρική σύνθεση και ο τελικός αριθμός κυττάρων εξαρτώνται από το σωματικό βάρος του ασθενή και παρουσιάζουν διακύμανση μεταξύ των ειδικών για κάθε ασθενή παρτίδων. Επιπλέον των T κυττάρων, μπορεί να είναι παρόντα κύτταρα Φυσικοί Φονείς (NK).

Οι ποσοτικές πληροφορίες του φαρμακευτικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένης της ολικής συγκέντρωσης βιώσιμων κυττάρων, του όγκου της διασποράς και του συνολικού αριθμού CAR+ κυττάρων ανά σάκο και παρεχόμενη δόση, παρουσιάζονται στο Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας που εσωκλείεται στην κρυογονική κασέτα η οποία χρησιμοποιείται για τη μεταφορά του CARVYKTI.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε δόση του CARVYKTI περιέχει 0,05 ml διμεθυλοσουλφοξειδίου (DMSO) ανά ml και υπολειμματική καναμυκίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπορά προς έγχυση

Άχρωμη προς λευκή, συμπεριλαμβανομένων αποχρώσεων του λευκού, του κίτρινου και του ροζ, διασπορά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CARVYKTI ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα, που έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου ενός ανοσοτροποποιητικού παράγοντα και ενός αναστολέα πρωτεασώματος, οι οποίοι έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά την τελευταία θεραπεία και είναι ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το CARVYKTI πρέπει να χορηγείται σε εξειδικευμένο κέντρο θεραπείας.

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό τις οδηγίες και την επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών και καταρτισμένου στη χορήγηση και τη διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με CARVYKTI.

Πριν από την έγχυση, το πιστοποιημένο κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει διαθέσιμη τουλάχιστον 1 δόση τοσιλιζουμάμπης ώστε να χρησιμοποιηθεί σε περίπτωση συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS), με πρόσβαση σε μια πρόσθετη δόση εντός 8 ωρών από κάθε προηγούμενη δόση (βλ. παράγραφο 4.4). Στην εξαιρετική περίπτωση που η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναφέρεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα για τη θεραπεία του CRS αντί της τοσιλιζουμάμπης πρέπει να είναι διαθέσιμα πριν από την έγχυση.

Εξοπλισμός έκτακτης ανάγκης πρέπει να είναι διαθέσιμος πριν από την έγχυση και κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάρρωσης.

Δοσολογία

Το CARVYKTI προορίζεται για αυτόλογη χρήση (βλ. παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία αποτελείται από μια εφάπαξ δόση για έγχυση που περιέχει μια διασπορά CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων σε έναν σάκο έγχυσης.

Η δόση στόχος είναι $0,75 \times 10^6$ CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα/kg σωματικού βάρους (δεν υπερβαίνει τα 1×10^8 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα).

Ασθενείς 100 kg και κάτω: $0,5 - 1 \times 10^6$ CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα/kg σωματικού βάρους.

Ασθενείς άνω των 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^8$ CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα (δεν βασίζεται στο σωματικό βάρος).

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη δόση, ανατρέξτε στο συνοδευτικό Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας (LIS).

Θεραπεία γεφύρωσης

Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης θεραπείας γεφύρωσης σύμφωνα με την επιλογή του συνταγογράφου ιατρού πριν από την έγχυση του CARVYKTI για τη μείωση του φορτίου του όγκου ή τη σταθεροποίηση της νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

Προθεραπεία (λεμφολυτικό σχήμα)

Το λεμφολυτικό σχήμα πρέπει να καθυστερήσει εάν ένας ασθενής έχει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από προηγούμενες θεραπείες γεφύρωσης (συμπεριλαμβανομένης της κλινικά σημαντικής ενεργού λοίμωξης, της καρδιακής τοξικότητας και της πνευμονικής τοξικότητας) (βλ. παράγραφο 5.1).

Η διαθεσιμότητα του CARVYKTI θα πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη του λεμφολυτικού σχήματος.

Ένα λεμφολυτικό σχήμα από ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη 300 mg/m^2 και ενδοφλέβια φλουνταραμπίνη 30 mg/m^2 θα πρέπει να χορηγείται σε ημερήσια βάση για 3 ημέρες. Η έγχυση του CARVYKTI θα πρέπει να χορηγηθεί 5 έως 7 ημέρες μετά την έναρξη του λεμφολυτικού σχήματος. Εάν για την υποχώρηση των τοξικοτήτων που οφείλονται στο λεμφολυτικό σχήμα σε Βαθμού 1 ή

χαμηλότερο χρειαστούν περισσότερες από 14 ημέρες, οδηγώντας έτσι σε καθυστερήσεις στη χορήγηση της δόσης του CARVYKTI, το λεμφολυτικό σχήμα θα πρέπει να χορηγηθεί εκ νέου τουλάχιστον 21 ημέρες μετά την πρώτη δόση του πρώτου λεμφολυτικού σχήματος. Για τις τροποποιήσεις της δόσης της κυκλοφωσφαμίδης και της φλουνταραμπίνης, βλ. τις αντίστοιχες Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για την κυκλοφωσφαμίδα και την φλουνταραμπίνη.

Προθεραπευτική φαρμακευτική αγωγή

Οι ακόλουθες φαρμακευτικές αγωγές πριν από την έγχυση θα πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς 30 έως 60 λεπτά πριν από την έγχυση του CARVYKTI:

- Αντιπυρετικό (από στόματος ή ενδοφλέβια παρακεταμόλη 650 έως 1.000 mg).
- Αντιισταμινικό (από στόματος ή ενδοφλέβια διφαινυδραμίνη 25 έως 50 mg ή ισοδύναμο).

Η προφυλακτική χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς μπορεί να επηρεάσει την δράση του CARVYKTI.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών.

Ασθενείς που είναι οροθετικοί για τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV), τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) ή τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)

Επί του παρόντος δεν υπάρχει εμπειρία με την παρασκευή του CARVYKTI για ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα σε εξέταση για HIV, ενεργό HBV ή ενεργό HCV. Ο έλεγχος διαλογής για HBV, HCV και HIV και άλλους μολυσματικούς παράγοντες πρέπει να διεξάγεται πριν από τη συλλογή κυττάρων για την παρασκευή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του CARVYKTI σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το CARVYKTI προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση.

ΜΗ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.

Προετοιμασία του CARVYKTI για έγχυση

Πριν από την έγχυση και κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάρρωσης, πρέπει να διασφαλίζεται η διαθεσιμότητα τοσιλιζουμάμπης ή κατάλληλων εναλλακτικών, στην εξαιρετική περίπτωση που η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναφέρεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, και εξοπλισμού έκτακτης ανάγκης.

Πριν από την έγχυση, πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στα μοναδικά στοιχεία του ασθενούς που αναφέρονται στην κρυογονική κασέτα του CARVYKTI, τον σάκο έγχυσης και το Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας. (βλ. παράγραφο 4.4).

Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αποψύχεται παρά μόνο όταν θα είναι έτοιμο προς χρήση. Ο χρόνος απόψυξης του CARVYKTI και η έγχυση θα πρέπει να συντονίζονται. Ο χρόνος της έγχυσης θα πρέπει να επιβεβαιώνεται εκ των προτέρων και ο χρόνος έναρξης της απόψυξης πρέπει να προσαρμόζεται, ούτως ώστε το CARVYKTI να είναι διαθέσιμο προς έγχυση όταν ο ασθενής θα είναι έτοιμος. Το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την απόψυξη και η έγχυση θα πρέπει να ολοκληρώνεται ενός 2,5 ωρών από την απόψυξη.

Για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την παρασκευή, τη χορήγηση, τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης και την απόρριψη του CARVYKTI, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Οι αντενδείξεις της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας και της υποστηρικτικής θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Πρέπει να ισχύουν οι απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας με βάση τα κύτταρα. Προκειμένου να διασφαλιστεί η ιχνηλασιμότητα, το όνομα του φαρμακευτικού προϊόντος, ο αριθμός παρτίδας και το όνομα του υπό θεραπεία ασθενή θα πρέπει να τηρούνται για ένα διάστημα 30 ετών μετά την ημερομηνία λήξης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Γενικά

Αυτόλογη χρήση

Το CARVYKTI προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση και δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να χορηγείται σε άλλους ασθενείς. Το CARVYKTI δεν πρέπει να εγχέεται εάν οι πληροφορίες στις ετικέτες των προϊόντων και στο Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας δεν αντιστοιχούν στην ταυτότητα του ασθενούς.

Κλινική αξιολόγηση πριν από την έγχυση του CARVYKTI

Η έγχυση του CARVYKTI θα πρέπει να καθυστερήσει εάν ο ασθενής έχει οποιαδήποτε από τις παρακάτω παθήσεις:

- κλινικά σημαντική ενεργό λοίμωξη ή φλεγμονώδεις διαταραχές,
- βαθμού ≥ 3 μη αιματολογικές τοξικότητες του λεμφολυτικού σχήματος με κυκλοφωσφamide και φλουνταραμίνη, εκτός από Βαθμού 3 ναυτία, έμετο, διάρροια ή δυσκοιλιότητα. Η έγχυση του CARVYKTI θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι την υποχώρηση αυτών των συμβάντων σε Βαθμού ≤ 1 ,
- ενεργή νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή.

Οι ασθενείς με ενεργό ή προηγούμενο ιστορικό σημαντικής νόσου του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) ή με ανεπαρκή νεφρική, ηπατική, πνευμονική ή καρδιακή λειτουργία είναι πιθανό να είναι πιο ευάλωτοι στις συνέπειες των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται παρακάτω και χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή. Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του CARVYKTI σε ασθενείς με συμμετοχή του ΚΝΣ στο μυέλωμα ή με άλλες προϋπάρχουσες, κλινικά σημαντικές ασθένειες του ΚΝΣ.

Η αποτελεσματικότητα/ασφάλεια του CARVYKTI σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως εκτεθεί σε άλλες θεραπείες κατά του BCMA δεν είναι γνωστή.

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα/ασφάλεια του CARVYKTI σε ασθενείς που έχουν λάβει ξανά θεραπεία.

Ταχέως εξελισσόμενη νόσος

Κατά τη διάρκεια αξιολόγησης ασθενών για θεραπεία με CARVYKTI, οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογήσουν την επίδραση της ταχέως εξελισσόμενης νόσου στην ικανότητα των ασθενών να λάβουν έγχυση CAR-T. Μερικοί ασθενείς μπορεί να μην ωφεληθούν από τη θεραπεία με CARVYKTI λόγω του ενδεχόμενου αυξημένου κινδύνου πρόωρου θανάτου, εάν η νόσος εξελιχθεί ταχέως κατά τη διάρκεια της θεραπείας γεφύρωσης.

Παρακολούθηση μετά την έγχυση

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται σε ημερήσια βάση για 14 ημέρες μετά την έγχυση του CARVYKTI σε πιστοποιημένη κλινική μονάδα, και στη συνέχεια περιοδικά για 2 επιπλέον εβδομάδες μετά την έγχυση του CARVYKTI, για σημεία και συμπτώματα CRS, νευρολογικά συμβλήματα και άλλες τοξικότητες (βλ. παράγραφο 4.4).

Θα πρέπει να δοθεί οδηγία στους ασθενείς να παραμείνουν κοντά σε πιστοποιημένη κλινική μονάδα για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση.

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων ή απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων, μπορεί να εμφανιστεί μετά την έγχυση του CARVYKTI.

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν CRS μετά την έγχυση του CARVYKTI, με την πλειονότητα να είναι Βαθμού 1 ή Βαθμού 2 (βλ. παράγραφο 4.8). Ο διάμεσος χρόνος από την έγχυση του CARVYKTI (Ημέρα 1) έως την έναρξη του CRS ήταν 7 ημέρες (εύρος: 1 έως 23 ημέρες). Περίπου το 83% των ασθενών παρουσίασε έναρξη του CRS μετά την Ημέρα 3 από τη λήψη της έγχυσης του CARVYKTI.

Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις, η διάρκεια του CRS κυμάνθηκε από 1 έως 18 ημέρες (διάμεση διάρκεια, 4 ημέρες). Το ογδόντα εννέα τοις εκατό των ασθενών είχε διάρκεια CRS ≤ 7 ημέρες.

Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα του CRS μπορεί να περιλαμβάνουν, χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, πυρετό (με ή χωρίς ρίγη), κρυάδες, υπόταση, υποξία και αυξημένα ηπατικά ένζυμα. Οι δυνητικά απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές του CRS μπορεί να περιλαμβάνουν καρδιακή δυσλειτουργία, νευρολογική τοξικότητα και αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση (HLH). Ασθενείς που αναπτύσσουν HLH μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο βαριάς αιμορραγίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα αυτών των συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένου του πυρετού. Οι παράγοντες κινδύνου για βαριάς μορφής CRS περιλαμβάνουν υψηλό φορτίο όγκου προ της έγχυσης, ενεργό λοίμωξη και πρόωμη έναρξη πυρετού ή επίμονο πυρετό μετά από 24 ώρες συμπτωματικής θεραπείας.

Η έγχυση του CARVYKTI θα πρέπει να καθυστερήσει εάν ο ασθενής έχει ανεπίλυτες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από προηγούμενες λεμφολυτικές θεραπείες ή θεραπείες γεφύρωσης (συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής τοξικότητας και της πνευμονικής τοξικότητας), ταχεία εξέλιξη της νόσου και κλινικά σημαντική ενεργό λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.2). Πριν από την έγχυση του CARVYKTI, θα πρέπει να παρέχεται κατάλληλη προφυλακτική και θεραπευτική αγωγή για λοιμώξεις και να διασφαλίζεται η πλήρης αποδρομή τυχόν ενεργών λοιμώξεων. Λοιμώξεις ενδέχεται επίσης να εμφανιστούν ταυτόχρονα με το CRS και μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ενός θανατηφόρου συμβάματος.

Η διαθεσιμότητα μίας τουλάχιστον δόσης τοσιλιζουμάμπης ώστε να χρησιμοποιηθεί σε περίπτωση CRS θα πρέπει να διασφαλίζεται πριν από την έγχυση. Το πιστοποιημένο κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε μια πρόσθετη δόση τοσιλιζουμάμπης εντός 8 ωρών από κάθε προηγούμενη δόση. Στην εξαιρετική περίπτωση που η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναφέρεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα για τη θεραπεία του CRS αντί της τοσιλιζουμάμπης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα CRS σε ημερήσια βάση για 14 ημέρες μετά την έγχυση του CARVYKTI σε πιστοποιημένη κλινική μονάδα, και στη συνέχεια περιοδικά για δύο επιπλέον εβδομάδες μετά την έγχυση του CARVYKTI.

Θα πρέπει να δοθεί συμβουλή στους ασθενείς να ζητήσουν άμεσα ιατρική φροντίδα εάν εμφανίσουν σημεία ή συμπτώματα CRS οποιαδήποτε χρονική στιγμή. Με το πρώτο σημείο CRS, ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογείται αμέσως για νοσηλεία και θα πρέπει να παρέχεται θεραπεία με υποστηρικτική φροντίδα, τοσιλιζουμάμπη, ή τοσιλιζουμάμπη και κορτικοστεροειδή όπως υποδεικνύεται στον Πίνακα 1 παρακάτω.

Αξιολόγηση για HLH θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με βαριάς μορφής ή μη ανταποκρινόμενο CRS. Για τους ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου προ της έγχυσης, πρόωμη έναρξη πυρετού ή επίμονο πυρετό μετά από 24 ώρες, θα πρέπει να εξετάζεται η πρόωμη χορήγηση τοσιλιζουμάμπης. Η χρήση των αυξητικών παραγόντων μυελοειδούς σειράς, ιδιαίτερα του παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων μακροφάγων (GM-CSF), θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια του CRS. Στους ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου, εξετάστε τη μείωση του φορτίου της νόσου κατά την έναρξη με θεραπεία γεφύρωσης πριν από την έγχυση με CARVYKTI (βλ. παράγραφο 4.2).

Διαχείριση του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών που συσχετίζεται με το CARVYKTI

Εάν υπάρχει υποψία για CRS, διαχειριστείτε σύμφωνα με τις συστάσεις του Πίνακα 1. Υποστηρικτική φροντίδα για το CRS (που περιλαμβάνει αλλά δεν περιορίζεται σε αντιπυρετικούς παράγοντες, υποστήριξη με ενδοφλέβια υγρά, αγγειοσυσπαστικά, συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου κ.ά.) θα πρέπει να χορηγείται όπως κρίνεται κατάλληλο. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διενέργειας εργαστηριακών εξετάσεων για την παρακολούθηση της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (DIC), των αιματολογικών παραμέτρων καθώς και της πνευμονικής, καρδιακής, νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας. Άλλα μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν τις κυτταροκίνες (για παράδειγμα, αντι-IL1 και/ή αντι-TNFα) ή θεραπεία που στοχεύει στη μείωση και εξάλειψη των CAR-T κυττάρων μπορεί να εξετάζονται για ασθενείς που αναπτύσσουν υψηλού βαθμού CRS και HLH, τα οποία παραμένουν σοβαρά ή απειλητικά για τη ζωή μετά από προηγούμενη χορήγηση τοσιλιζουμάμπης και κορτικοστεροειδών.

Εάν υπάρχει υποψία ταυτόχρονης νευρολογικής τοξικότητας κατά τη διάρκεια του CRS, χορηγήστε:

- Κορτικοστεροειδή σύμφωνα με την πιο επιθετική παρέμβαση με βάση τον βαθμό του CRS και της νευρολογικής τοξικότητας στους Πίνακες 1 και 2,
- Τοσιλιζουμάμπη σύμφωνα με τον βαθμό του CRS στον Πίνακα 1,
- Αντιεπιληπτικά φάρμακα σύμφωνα με τη νευρολογική τοξικότητα στον Πίνακα 2.

Πίνακας 1: Οδηγίες για την ταξινόμηση και τη διαχείριση του CRS

Βαθμός CRS ^α	Τοσιλιζουμάμπη ^β	Κορτικοστεροειδή ^{στ}
Βαθμού 1 Θερμοκρασία ≥ 38 °C ^γ	Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg ενδοφλεβίως (IV) σε διάστημα 1 ώρας (να μην υπερβαίνει τα 800 mg).	Δ/Ε
Βαθμού 2 Τα συμπτώματα χρήζουν μέτριας παρέμβασης και ανταποκρίνονται σε αυτήν. Θερμοκρασία ≥ 38 °C ^γ και μαζί: Υπόταση για την οποία δεν απαιτούνται αγγειοσυσπαστικά και/ή Υποξία για την οποία απαιτείται χορήγηση οξυγόνου με κάνουλα ^α ή μάσκα οξυγόνου με σωλήνα (blow-by) ή Οργανική τοξικότητα Βαθμού 2.	Χορηγήστε τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg IV σε διάστημα 1 ώρας (να μην υπερβαίνει τα 800 mg). Επαναλαμβάνετε τη χορήγηση της τοσιλιζουμάμπης κάθε 8 ώρες ως απαιτείται εάν δεν παρατηρείται ανταπόκριση στη χορήγηση ενδοφλεβίων υγρών έως 1 λίτρο ή στην αύξηση του συμπληρωματικού οξυγόνου. Εάν δεν υπάρξει βελτίωση εντός 24 ωρών ή εάν εμφανιστεί ταχεία εξέλιξη, επαναλάβετε την τοσιλιζουμάμπη και αυξήστε τη δόση της δεξαμεθαζόνης (20 mg IV κάθε 6 έως 12 ώρες). Μετά από 2 δόσεις τοσιλιζουμάμπης, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικών αντικυτταροκινικών παραγόντων. ^δ Μην υπερβαίνετε τις 3 δόσεις τοσιλιζουμάμπης σε 24 ώρες, ή τις 4 δόσεις συνολικά.	Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μεθυλοπρεδνιζολόνης 1 mg/kg ενδοφλεβίως (IV) δύο φορές την ημέρα ή δεξαμεθαζόνης (π.χ. 10 mg IV κάθε 6 ώρες).
Βαθμού 3 Τα συμπτώματα χρήζουν επιθετικής παρέμβασης και ανταποκρίνονται σε αυτήν. Θερμοκρασία ≥ 38 °C ^γ και μαζί:	Όπως στο Βαθμού 2	Χορηγήστε μεθυλοπρεδνιζολόνη 1 mg/kg IV δύο φορές την ημέρα ή δεξαμεθαζόνη (π.χ. 10 mg IV κάθε 6 ώρες).

<p>Υπόταση για την οποία απαιτείται ένα αγγειοσυσπαστικό, με ή χωρίς βαζοπρεσίνη, και/ή</p> <p>Υποξία για την οποία απαιτείται χορήγηση οξυγόνου με ρινική κάνουλα υψηλής ροής^ε, μάσκα προσώπου, μάσκα χωρίς επανεισπνοή ή μάσκα Venturi,</p> <p>ή</p> <p>Οργανική τοξικότητα Βαθμού 3 ή τρανσαμινίτιδα Βαθμού 4.</p>	<p>Εάν δεν υπάρξει βελτίωση εντός 24 ωρών ή εάν εμφανιστεί ταχεία εξέλιξη, επαναλάβετε την τοσιλιζουμάμπη και αυξήστε τη δόση της δεξαμεθαζόνης (20 mg IV κάθε 6 έως 12 ώρες).</p> <p>Εάν δεν υπάρξει βελτίωση εντός 24 ωρών ή εάν εμφανιστεί συνεχιζόμενη ταχεία εξέλιξη, αλλάξτε αγωγή σε μεθυλοπρεδνιζολόνη 2 mg/kg IV κάθε 12 ώρες.</p> <p>Μετά από 2 δόσεις τοσιλιζουμάμπης, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικών αντικυτταροκινικών παραγόντων.^δ</p> <p>Μην υπερβαίνετε τις 3 δόσεις τοσιλιζουμάμπης σε 24 ώρες, ή τις 4 δόσεις συνολικά.</p>	
<p>Βαθμού 4</p> <p>Απειλητικά για τη ζωή συμπτώματα.</p> <p>Ανάγκη για υποστήριξη με αναπνευστήρα, συνεχή φλεβοφλεβική αιμοκάθαρση (CVVHD).</p> <p>Θερμοκρασία ≥ 38 °C^γ και μαζί:</p> <p>Υπόταση για την οποία απαιτούνται πολλαπλά αγγειοσυσπαστικά (εκτός της βαζοπρεσίνης), και/ή</p> <p>Υποξία για την οποία απαιτείται θετική πίεση (π.χ. CPAP, BiPAP, διασωλήνωση και μηχανικός αερισμός),</p> <p>ή</p> <p>Οργανική τοξικότητα Βαθμού 4 (εκτός από τρανσαμινίτιδα).</p>	<p>Όπως στο Βαθμού 2</p>	<p>Χορηγήστε δεξαμεθαζόνη 20 mg IV κάθε 6 ώρες.</p>
	<p>Μετά από 2 δόσεις τοσιλιζουμάμπης, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικών αντικυτταροκινικών παραγόντων^δ. Μην υπερβαίνετε τις 3 δόσεις τοσιλιζουμάμπης σε 24 ώρες, ή τις 4 δόσεις συνολικά.</p> <p>Εάν δεν υπάρξει βελτίωση εντός 24 ωρών, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μεθυλοπρεδνιζολόνης (1-2 g IV, επαναλάβετε κάθε 24 ώρες εάν απαιτείται, διακόψτε τη χορήγηση με σταδιακή μείωση της δόσης όπως ενδείκνυται κλινικά) ή άλλων ανοσοκατασταλτικών (π.χ. άλλες θεραπείες κατά των T κυττάρων).</p>	

^α Με βάση το σύστημα ταξινόμησης ASTCT 2019 (Lee et.al, 2019), τροποποιημένο ώστε να περιλαμβάνει την οργανική τοξικότητα.

^β Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης της τοσιλιζουμάμπης για λεπτομέρειες. Εξετάστε εναλλακτικά μέτρα (βλ. Παραγράφους 4.2. και 4.4).

^γ Που αποδίδεται στο CRS. Μπορεί να μην υπάρχει πάντα παρουσία πυρετού ταυτόχρονα με την υπόταση ή την υποξία, καθώς μπορεί να καλύπτεται από παρεμβάσεις όπως η χορήγηση αντιπυρετικών ή αντικυτταροκινικής θεραπείας (π.χ. τοσιλιζουμάμπη ή στεροειδή). Η απουσία πυρετού δεν επηρεάζει την απόφαση για τη διαχείριση του CRS. Σε αυτή την περίπτωση, η διαχείριση του CRS καθοδηγείται από την υπόταση και/ή την υποξία και από το πιο σοβαρό σύμπτωμα που δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλο αίτιο.

^δ Μπορεί να εξετάζεται η χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων που στοχεύουν κυτταροκίνες (για παράδειγμα, αντι-IL1 όπως το anakinra) με βάση την πρακτική του ιδρύματος για το μη ανταποκρινόμενο CRS.

^ε Η ρινική κάνουλα χαμηλής ροής έχει ροή ≤ 6 l/min. Η ρινική κάνουλα υψηλής ροής έχει ροή >6 l/min.

^{στ} Συνεχίστε τη χρήση κορτικοστεροειδών έως ότου το συμβάν να είναι Βαθμού 1 ή μικρότερου βαθμού. Κατόπιν διακόψτε τη χορήγηση των στεροειδών μειώνοντας σταδιακά τη δόση, εφόσον η συνολική έκθεση στα κορτικοστεροειδή είναι άνω των 3 ημερών.

Νευρολογικές τοξικότητες

Νευρολογικές τοξικότητες εμφανίζονται συχνά μετά τη θεραπεία με CARVYKTI και μπορεί να είναι θανατηφόρες ή απειλητικές για τη ζωή (βλ. παράγραφο 4.8). Οι νευρολογικές τοξικότητες συμπεριελάμβαναν ICANS, κινητική και νευρογνωστική τοξικότητα (MNT) με σημεία και συμπτώματα παρκινσονισμού, σύνδρομο Guillain-Barré, περιφερικές νευροπάθειες και παραλύσεις κρνιακών νεύρων. Θα πρέπει να επισημανθούν στους ασθενείς τα σημεία και συμπτώματα αυτών των νευρολογικών τοξικοτήτων, καθώς και η καθυστερημένη φύση της έναρξης ορισμένων από αυτές τις τοξικότητες. Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να ζητήσουν άμεσα ιατρική φροντίδα για περαιτέρω αξιολόγηση και διαχείριση εάν εμφανίσουν σημεία ή συμπτώματα οποιασδήποτε από αυτές τις νευρολογικές τοξικότητες οποιαδήποτε χρονική στιγμή.

Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα (ICANS)

Οι ασθενείς που λαμβάνουν CARVYKTI μπορεί να εμφανίσουν θανατηφόρο ή απειλητικό για τη ζωή ICANS μετά τη θεραπεία με CARVYKTI, συμπεριλαμβανομένης της εμφάνισης πριν από την έναρξη του CRS, ταυτόχρονα με το CRS, μετά την υποχώρηση του CRS ή επί απουσίας CRS. Τα συμπτώματα περιελάμβαναν αφασία, αργή ομιλία, δυσγραφία, εγκεφαλοπάθεια, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης και συγχυτική κατάσταση.

Στους ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης του φορτίου νόσου κατά την έναρξη με θεραπεία γαφύρωσης πριν από την έγχυση με CARVYKTI, κάτι που μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης νευρολογικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ή συμπτώματα ICANS για τέσσερις εβδομάδες μετά την έγχυση. Με το πρώτο σημείο ICANS, ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογείται αμέσως για νοσηλεία και να παρέχεται θεραπεία με υποστηρικτική φροντίδα, όπως υποδεικνύεται στον Πίνακα 2 παρακάτω. Η πρώιμη ανίχνευση και η επιθετική θεραπεία του CRS και του ICANS μπορεί να είναι σημαντικά για την πρόληψη της εμφάνισης ή της επιδείνωσης της νευρολογικής τοξικότητας. Συνεχίστε να παρακολουθείτε τους ασθενείς για σημεία και συμπτώματα νευρολογικών τοξικοτήτων μετά την ανάρρωσή τους από το CRS και ή/ το ICANS.

Διαχείριση της νευρολογικής τοξικότητας που συσχετίζεται με το CARVYKTI

Με το πρώτο σημείο νευρολογικής τοξικότητας, στην οποία περιλαμβάνεται το ICANS, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διενέργειας νευρολογικής αξιολόγησης. Αποκλείστε άλλα αίτια των νευρολογικών συμπτωμάτων. Παρέχετε εντατική φροντίδα και υποστηρικτική θεραπεία για τις βαριάς μορφής ή απειλητικές για τη ζωή νευρολογικές τοξικότητες.

Εάν υπάρχει υποψία ταυτόχρονου CRS κατά τη διάρκεια του συμβάματος νευρολογικής τοξικότητας, χορηγήστε:

- Κορτικοστεροειδή σύμφωνα με την πιο επιθετική παρέμβαση με βάση τον βαθμό του CRS και της νευρολογικής τοξικότητας στους Πίνακες 1 και 2,
- Τοσιλιζουμάμπη σύμφωνα με τον βαθμό του CRS στον Πίνακα 1,
- Αντιεπιληπτικά φάρμακα σύμφωνα με τη νευρολογική τοξικότητα στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Κατευθυντήρια οδηγία για τη διαχείριση του ICANS

Βαθμός ICANS^α	Κορτικοστεροειδή
Βαθμού 1 Βαθμολογία ICE 7-9 ^β ή επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης: αφυπνίζεται αυθόρμητα.	Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης δεξαμεθαζόνης ^γ 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 έως 12 ώρες για 2 έως 3 ημέρες. Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβετιρακετάμης) ως προφυλακτικής αγωγής κατά των επιληπτικών κρίσεων.
Βαθμού 2 Βαθμολογία ICE -3-6 ^β ή επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης: αφυπνίζεται από φωνή	Χορηγήστε δεξαμεθαζόνη ^γ 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες για 2-3 ημέρες, ή περισσότερο για επίμονα συμπτώματα. Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής της χορήγησης των στεροειδών με σταδιακή μείωση της δόσης εάν η συνολική έκθεση σε κορτικοστεροειδή είναι άνω των 3 ημερών. Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβετιρακετάμης) ως προφυλακτικής αγωγής κατά των επιληπτικών κρίσεων.
Βαθμού 3 Βαθμολογία ICE-0-2 ^β (Εάν η βαθμολογία ICE είναι 0, αλλά ο ασθενής είναι αφυπνίσσιμος (π.χ. ξύπνιος με ολική αφασία) και ικανός να υποβληθεί σε αξιολόγηση) ή επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης: αφυπνίζεται μόνο με απτικό ερέθισμα, ή επιληπτικές κρίσεις, είτε: <ul style="list-style-type: none">• κάθε κλινική επιληπτική κρίση, εστιασμένη ή γενικευμένη, που υποχωρεί ταχέως, ή• κρίσεις χωρίς σπασμούς στο ΗΕΓ που υποχωρούν με παρέμβαση, ή αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση (ICP): εστιακό/εντοπισμένο οίδημα στη νευροαπεικόνιση ^δ .	Χορηγήστε δεξαμεθαζόνη ^γ 10 mg-20 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες. Εάν δεν υπάρξει βελτίωση μετά από 48 ώρες ή εάν εμφανιστεί επιδείνωση της νευρολογικής τοξικότητας, κλιμακώστε τη δόση της δεξαμεθαζόνης ^γ σε τουλάχιστον 20 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες. Διακόψτε τη χορήγηση μειώνοντας σταδιακά τη δόση εντός διαστήματος 7 ημερών, Ή αυξήστε σε υψηλή δόση μεθυλοπρεδνιζολόνης (1 g/ημέρα, επαναλάβετε κάθε 24 ώρες εάν χρειαστεί, διακόψτε τη χορήγηση με σταδιακή μείωση της δόσης όπως ενδείκνυται κλινικά). Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβετιρακετάμης) ως προφυλακτικής αγωγής κατά των επιληπτικών κρίσεων.

<p>Βαθμού 4</p> <p>Βαθμολογία ICE -0^β (Ο ασθενής είναι μη αφυπνίσσιμος και δεν είναι σε θέση να υποβληθεί στην αξιολόγηση ICE)</p> <p>ή επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης είτε:</p> <ul style="list-style-type: none"> ο ασθενής είναι μη αφυπνίσσιμος ή χρειάζεται έντονα ή επαναλαμβανόμενα απτικά ερεθίσματα για να αφυπνιστεί, ή λήθαργος ή κόμα, <p>ή επιληπτικές κρίσεις, είτε:</p> <ul style="list-style-type: none"> απειλητική για τη ζωή, παρατεταμένη επιληπτική κρίση (>5 min), ή επαναλαμβανόμενες επιληπτικές κρίσεις, βάσει κλινικής εικόνας ή ηλεκτρικής δραστηριότητας, χωρίς επιστροφή στην γραμμική αναφοράς ενδιάμεσως, <p>ή κινητικά ευρήματα^ε:</p> <ul style="list-style-type: none"> βαθιά εστιακή κινητική αδυναμία, όπως ημιπάρεση ή παραπάρεση, <p>ή αυξημένη ICP / εγκεφαλικό οίδημα, με σημεία/συμπτώματα όπως είναι τα εξής:</p> <ul style="list-style-type: none"> διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα στη νευροαπεικόνιση, ή στάσεις απεγκεφαλισμού ή αποφλοίωσης, ή παράλυση του βου κρνιακού νεύρου, ή οίδημα οπτικής θηλής, ή τριάδα του Cushing 	<p>Χορηγήστε δεξαμεθαζόνη^γ 10 mg-20 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες.</p> <p>Εάν δεν υπάρξει βελτίωση μετά από 24 ώρες ή εάν εμφανιστεί επιδείνωση της νευρολογικής τοξικότητας, κλιμακώστε σε υψηλή δόση μεθυλοπρεδνιζολόνης (1-2 g/ημέρα, επαναλαμβανόμενα κάθε 24 ώρες εάν χρειαστεί, διακόψτε τη χορήγηση με σταδιακή μείωση της δόσης όπως ενδείκνυται κλινικά).</p> <p>Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβετιρακετάμης) ως προφυλακτικής αγωγής κατά των επιληπτικών κρίσεων.</p> <p>Εάν υπάρχει υποψία αυξημένης ICP/εγκεφαλικού οίδηματος, εξετάστε το ενδεχόμενο υπεραερισμού και υπερωσμωτικής θεραπείας. Δώστε υψηλή δόση μεθυλοπρεδνιζολόνης (1-2 g/ημέρα, επαναλάβετε κάθε 24 ώρες εάν χρειαστεί, διακόψτε τη χορήγηση με σταδιακή μείωση της δόσης όπως ενδείκνυται κλινικά) και εξετάστε το ενδεχόμενο διαβούλευσης με νευρολόγο και/ή νευροχειρουργό.</p>
---	--

HEΓ=Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ICE=Σχετιζόμενη με Ανοσοδραστικά Κύτταρα Εγκεφαλοπάθεια

Σημείωση: Ο βαθμός και η διαχείριση του ICANS καθορίζεται από το πιο σοβαρό συμβάν (βαθμολογία ICE, επίπεδο συνείδησης, επιληπτική κρίση, κινητικά ευρήματα, αυξημένη ICP/εγκεφαλικό οίδημα), που δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλο αίτιο.

^α Κριτήρια ASTCT 2019 για την ταξινόμηση της Νευρολογικής Τοξικότητας (Lee et.al, 2019).

^β Εάν ο ασθενής είναι αφυπνίσσιμος και ικανός να υποβληθεί σε Αξιολόγηση της σχετιζόμενης με Ανοσοδραστικά Κύτταρα Εγκεφαλοπάθειας (ICE), αξιολογήστε σύμφωνα με τον Πίνακα 3 παρακάτω.

^γ Όλες οι αναφορές σε χορήγηση δεξαμεθαζόνης εννοούν δεξαμεθαζόνη ή ισοδύναμο.

^δ Η ενδοκρανιακή αιμορραγία με ή χωρίς συσχετιζόμενο οίδημα δεν θεωρείται χαρακτηριστικό της νευροτοξικότητας και δεν συμπεριλαμβάνεται στην ταξινόμηση του ICANS. Μπορεί να ταξινομηθεί σύμφωνα με τα CTCAE v5.0.

^ε Ο τρόμος και ο μυόκλονος που συσχετίζονται με θεραπείες με ανοσοδραστικά κύτταρα μπορεί να ταξινομούνται σύμφωνα με τα CTCAE v5.0, όμως δεν επηρεάζουν την ταξινόμηση του ICANS.

Πίνακας 3: Αξιολόγηση της Σχετιζόμενης με Ανοσοδραστικά Κύτταρα Εγκεφαλοπάθειας (ICE)

Εργαλείο Σχετιζόμενης με Ανοσοδραστικά Κύτταρα Εγκεφαλοπάθειας (ICE) ^α	
	Βαθμοί
Προσανατολισμός: Όσον αφορά το έτος, τον μήνα, την πόλη, το νοσοκομείο	4
Κατονομασία: Κατονομασία 3 αντικειμένων (π.χ. υπόδειξη ρολογιού, στυλό, κουμπιού)	3
Εκτέλεση εντολών: (π.χ. «Δείξτε μου 2 δάχτυλα» ή «Κλείστε τα μάτια και βγάλτε έξω τη γλώσσα σας»)	1
Γράψιμο: Ικανότητα να γράψει μια σταθερή πρόταση	1
Προσοχή: Μέτρηση από το 100 και κάτω ανά 10 μονάδες	1

Πίνακας 3: Αξιολόγηση της Σχετιζόμενης με Ανοσοδραστικά Κύτταρα Εγκεφαλοπάθειας (ICE)

Εργαλείο Σχετιζόμενης με Ανοσοδραστικά Κύτταρα Εγκεφαλοπάθειας (ICE)^a

^a Βαθμολόγηση στο εργαλείο ICE:

- Βαθμολογία 10: Καμία επιβάρυνση
- Βαθμολογία 7-9: ICANS Βαθμού 1
- Βαθμολογία 3-6: ICANS Βαθμού 2
- Βαθμολογία 0-2: ICANS Βαθμού 3
- Βαθμολογία 0: ασθενής μη αφυπνίσιμος και δεν είναι σε θέση να υποβληθεί σε αξιολόγηση ICE: ICANS Βαθμού 4

Κινητική και νευρογνωστική τοξικότητα με σημεία και συμπτώματα παρκινσονισμού

Σε δοκιμές του CARVYKTI έχει αναφερθεί κινητικής φύσης νευρολογική τοξικότητα και νευρογνωστική τοξικότητα με σημεία και συμπτώματα παρκινσονισμού. Παρατηρήθηκε ένα σύνολο από συμπτώματα με μεταβλητή έναρξη που ανήκουν σε περισσότερα του ενός πεδία συμπτωμάτων, τα οποία περιλαμβάνουν κινητικές μεταβολές (π.χ. μικρογραφία, τρόμο, βραδυκινησία, ακαμψία, σκυφτή στάση σώματος, συρτό βάδισμα), γνωστικές μεταβολές (π.χ. απώλεια μνήμης, διαταραχή στην προσοχή, σύγχυση) και μεταβολές προσωπικότητας (π.χ. μειωμένη έκφραση προσώπου, επίπεδο συναίσθημα, καθηλωμένο προσωπείο, απάθεια), συχνά με ανεπαίσθητη έναρξη (π.χ. μικρογραφία, επίπεδο συναίσθημα), οι οποίες σε ορισμένους ασθενείς εξελίχθηκαν σε αδυναμία για εργασία ή αυτοφροντίδα. Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς παρουσίαζαν ένα συνδυασμό από δύο ή περισσότερους παράγοντες, όπως υψηλό φορτίο όγκου κατά την έναρξη (πλασματοκύτταρα μυελού οστών $\geq 80\%$ ή μονοκλωνική αιχμή στον ορό ≥ 5 g/dl ή ελεύθερες ελαφριές αλυσίδες στον ορό ≥ 5.000 mg/l), προηγούμενο CRS Βαθμού 2 ή υψηλότερου, προηγούμενο ICANS και υψηλή επέκταση και εμμόνη των CAR-T κυττάρων. Η θεραπεία με λεβοντόπα/καρβιντόπα (n=4) δεν ήταν αποτελεσματική για τη βελτίωση της συμπτωματολογίας σε αυτούς τους ασθενείς.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα παρκινσονισμού, τα οποία μπορεί να είναι καθυστερημένης έναρξης και να αντιμετωπίζονται με μέτρα υποστηρικτικής φροντίδας.

Σύνδρομο Guillain-Barré

Έχει αναφερθεί σύνδρομο Guillain-Barré (GBS) μετά από θεραπεία με CARVYKTI. Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν περιλαμβάνουν εκείνα που είναι συμβατά με την παραλλαγή Miller-Fisher του GBS, κινητική αδυναμία, διαταραχές της ομιλίας και πολυρριζονευρίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για GBS. Οι ασθενείς που προσέρχονται με περιφερική νευροπάθεια θα πρέπει να αξιολογούνται για GBS. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με ενδοφλέβιες ανοσοσφαιρίνες (IVIG) και κλιμάκωσης σε πλασμαφαίρεση, αναλόγως της βαρύτητας της τοξικότητας.

Περιφερική νευροπάθεια

Σε δοκιμές του CARVYKTI έχει αναφερθεί εμφάνιση περιφερικής νευροπάθειας, συμπεριλαμβανομένης αισθητικής, κινητικής ή αισθητικοκινητικής.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα περιφερικών νευροπαθειών. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διαχείρισης με σύντομη αγωγή με συστηματικά κορτικοστεροειδή, αναλόγως της βαρύτητας και της εξέλιξης των σημείων και συμπτωμάτων.

Παράλυσεις κρανιακών νεύρων

Σε δοκιμές του CARVYKTI έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εμφάνισης παράλυσης του 7^{ου}, 3^{ου}, 5^{ου} και 6^{ου} κρανιακού νεύρου, ορισμένες από τις οποίες ήταν αμφοτερόπλευρες, επιδείνωση παράλυσης κρανιακών νεύρων μετά από βελτίωση, καθώς και εμφάνιση περιφερικής νευροπάθειας σε ασθενείς με παράλυση κρανιακών νεύρων.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα παραλύσεων κρανιακών νεύρων. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διαχείρισης με σύντομη αγωγή με συστηματικά κορτικοστεροειδή, αναλόγως της βαρύτητας και της εξέλιξης των σημείων και συμπτωμάτων.

Παρατεταμένες και επαναλαμβανόμενες κυτταροπενίες

Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν κυτταροπενίες για αρκετές εβδομάδες μετά από τη λεμφολυκτική χημειοθεραπεία και την έγχυση του CARVYKTI, και η διαχείρισή τους θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Σε δοκιμές του CARVYKTI, σχεδόν όλοι οι ασθενείς είχαν μία ή περισσότερες κυτταροπενικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν διάμεσο χρόνο από την έγχυση έως την πρώτη έναρξη κυτταροπενίας Βαθμού 3 ή 4 μικρότερο από δύο εβδομάδες, με πλειονότητα των ασθενών να έχει αναρρώσει σε Βαθμού 2 ή χαμηλότερο έως την Ημέρα 30 (βλ. παράγραφο 4.8).

Πριν και μετά την έγχυση του CARVYKTI, θα πρέπει να πραγματοποιείται αιματολογικός έλεγχος. Για τη θρομβοπενία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παροχής υποστηρικτικής φροντίδας με μεταγγίσεις. Η παρατεταμένη ουδετεροπενία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης. Οι αυξητικοί παράγοντες μυελοειδούς σειράς, ιδιαίτερα ο GM-CSF, έχουν τη δυνατότητα να επιδεινώσουν τα συμπτώματα του CRS και η χρήση τους δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 εβδομάδων μετά την έγχυση του CARVYKTI ή μέχρι την υποχώρηση του CRS.

Σοβαρές λοιμώξεις και εμπύρετη ουδετεροπενία

Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή ή θανατηφόρων λοιμώξεων, εμφανίστηκαν σε ασθενείς μετά την έγχυση του CARVYKTI (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το CARVYKTI και να λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία. Θα πρέπει να χορηγείται προφυλακτική αντιμικροβιακή αγωγή σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Είναι γνωστό ότι οι λοιμώξεις επιπλέκουν την πορεία και τη διαχείριση του συνυπάρχοντος CRS. Οι ασθενείς με κλινικά σημαντική ενεργό λοίμωξη δεν πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με CARVYKTI έως ότου ελεγχθεί η λοίμωξη.

Σε περίπτωση εμπύρετης ουδετεροπενίας, η λοίμωξη θα πρέπει να αξιολογείται και να αντιμετωπίζεται κατάλληλα με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, υγρά και άλλη υποστηρικτική φροντίδα, όπως ενδείκνυται ιατρικά.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με CARVYKTI μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για βαριάς μορφής/θανατηφόρες λοιμώξεις COVID-19. Στους ασθενείς θα πρέπει να επισημανθεί η σημασία των προληπτικών μέτρων.

Επανενεργοποίηση ιών

Η επανενεργοποίηση του HBV, που σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγεί σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο, μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που στρέφονται κατά των Β κυττάρων.

Επί του παρόντος δεν υπάρχει εμπειρία με την παρασκευή του CARVYKTI για ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα σε εξέταση για HIV, ενεργό HBV ή ενεργό HCV. Ο έλεγχος διαλογής για HBV, HCV και HIV και άλλους μολυσματικούς παράγοντες πρέπει να διεξάγεται πριν από τη συλλογή κυττάρων για την παρασκευή (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπογαμμασφαιριναίμια

Στους ασθενείς που λαμβάνουν CARVYKTI μπορεί να εμφανιστεί υπογαμμασφαιριναίμια.

Τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά τη θεραπεία με το CARVYKTI· θα πρέπει να χορηγείται IVIG για IgG <400 mg/dl. Διαχειριστείτε σύμφωνα με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες περιλαμβάνουν προφυλακτική αντιβιοτική ή αντιική αγωγή και παρακολούθηση για λοίμωξη.

Δευτεροπαθείς κακοήθειες

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το CARVYKTI μπορεί να αναπτύξουν δευτεροπαθείς κακοήθειες. Μία περίπτωση CAR-θετικού λεμφώματος T-κυττάρων έχει αναφερθεί σε μια εν εξελίξει μελέτη. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται εφ' όρου ζωής για δευτεροπαθείς κακοήθειες. Σε

περίπτωση που εμφανιστεί δευτεροπαθής κακοήθεια, θα πρέπει να έρθετε σε επικοινωνία με την εταιρεία για να λάβετε οδηγίες σχετικά με τα δείγματα του ασθενούς που θα συλλεχθούν για έλεγχο.

Παρεμβολή στις ιολογικές εξετάσεις

Λόγω των περιορισμένων και μικρών τμημάτων πανομοιότυπων γενετικών πληροφοριών μεταξύ του λεντι-ικού φορέα που χρησιμοποιείται για τη δημιουργία του CARVYKTI και του HIV, ορισμένες δοκιμασίες εντοπισμού νουκλεϊκού οξέος HIV (NAT) ενδέχεται να δώσουν ψευδώς θετικό αποτέλεσμα.

Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με CARVYKTI δεν πρέπει να δωρίσουν αίμα, όργανα, ιστούς και κύτταρα για μεταμόσχευση. Αυτές οι πληροφορίες παρέχονται στην Κάρτα Ειδοποίησης Ασθενούς, η οποία θα πρέπει να δοθεί στον ασθενή.

Υπερευαισθησία

Με την έγχυση του CARVYKTI μπορεί να εμφανιστούν αλλεργικές αντιδράσεις. Εξαιτίας του διμεθυλοσουλφοξειδίου (DMSO) ή της υπολειμματικής καναμυκίνης στο CARVYKTI, μπορεί να εμφανιστούν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για 2 ώρες μετά την έγχυση για σημεία και συμπτώματα σοβαρής αντίδρασης. Χορηγήστε θεραπεία αμέσως και διαχειριστείτε τους ασθενείς κατάλληλα, σύμφωνα με τη βαρύτητα της αντίδρασης υπερευαισθησίας.

Μακροπρόθεσμη παρακολούθηση

Οι ασθενείς αναμένεται να ενταχθούν σε μητρώο και θα παρακολουθούνται για την καλύτερη κατανόηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του CARVYKTI.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακοκινητικών ή φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων με το CARVYKTI.

Η συγχορήγηση παραγόντων που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη λειτουργία των T κυττάρων δεν έχει μελετηθεί επίσημα. Η συγχορήγηση παραγόντων που είναι γνωστό ότι διεγείρουν τη λειτουργία των T κυττάρων δεν έχει διερευνηθεί και οι επιδράσεις δεν είναι γνωστές.

Ορισμένοι ασθενείς στις κλινικές δοκιμές του CARVYKTI χρειάστηκαν τοσιλιζουμάμπη, κορτικοστεροειδή και anakinra για τη διαχείριση του CRS. Το CARVYKTI συνεχίζει να επεκτείνεται και να εμμένει μετά τη χορήγηση της τοσιλιζουμάμπης. Στη Μελέτη MMY2001, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη (n=68) είχαν αυξημένη κατά 81% και κατά 72% την C_{max} και την AUC_{0-28d} του CARVYKTI, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ασθενείς (n=29) που δεν έλαβαν τοσιλιζουμάμπη. Οι ασθενείς που έλαβαν κορτικοστεροειδή (n=28) είχαν αυξημένη κατά 75% και κατά 112% την C_{max} και την AUC_{0-28d} , αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν κορτικοστεροειδή (n=69). Επιπλέον, οι ασθενείς που έλαβαν anakinra (n=20) είχαν αυξημένη κατά 41% και κατά 72% την C_{max} και την AUC_{0-28d} , αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν anakinra (n=77). Στη Μελέτη MMY3002, τα αποτελέσματα που σχετίζονται με την τοσιλιζουμάμπη και τα κορτικοστεροειδή ήταν σύμφωνα με εκείνα της Μελέτης MMY2001.

Εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με CARVYKTI δεν έχει μελετηθεί. Προληπτικά, ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δεν συνιστάται για τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με CARVYKTI και μέχρι την ανοσολογική αποκατάσταση μετά τη θεραπεία με CARVYKTI.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Η κατάσταση εγκυμοσύνης των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να επαληθεύεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με CARVYKTI.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα έκθεσης ώστε να γίνει σύσταση σχετικά με την διάρκεια της αντισύλληψης μετά τη θεραπεία με CARVYKTI.

Σε κλινικές μελέτες, στις γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία δόθηκαν συμβουλές να χρησιμοποιούν μια μέθοδο αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας, και στους άνδρες ασθενείς με συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία ή των οποίων οι σύντροφοι ήταν έγκυες δόθηκαν οδηγίες να χρησιμοποιούν μια μέθοδο φραγμού ως αντισύλληψη, μέχρι ένα έτος αφότου λάβει ο ασθενής το CARVYKTI.

Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για τη λεμφολυτική χημειοθεραπεία για πληροφορίες σχετικά με την ανάγκη αντισύλληψης σε ασθενείς που λαμβάνουν λεμφολυτική χημειοθεραπεία.

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του CARVYKTI σε έγκυο γυναίκα. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας σε ζώα με το CARVYKTI. Δεν είναι γνωστό εάν το CARVYKTI έχει τη δυνατότητα να μεταφερθεί στο έμβryo και να προκαλέσει εμβρυϊκή τοξικότητα.

Συνεπώς, το CARVYKTI δεν συνιστάται για γυναίκες που είναι έγκυες, ή για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να υπάρχουν κίνδυνοι για το έμβryo. Η εγκυμοσύνη μετά τη θεραπεία με CARVYKTI θα πρέπει να συζητείται με τον θεράποντα ιατρό.

Οι έγκυες γυναίκες που έχουν λάβει CARVYKTI μπορεί να έχουν υπογαμμασφαιραιμία. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης των επιπέδων των ανοσοσφαιρινών στα νεογνά μητέρων οι οποίες έλαβαν θεραπεία με CARVYKTI.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το CARVYKTI απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι γυναίκες που θηλάζουν θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το βρέφος που θηλάζει.

Μετά τη χορήγηση του CARVYKTI, η απόφαση να εξεταστεί το ενδεχόμενο του θηλασμού θα πρέπει να συζητηθεί με τον θεράποντα ιατρό.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του CARVYKTI στη γονιμότητα. Οι επιδράσεις του CARVYKTI στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το CARVYKTI έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Λόγω του ενδεχόμενου εμφάνισης νευρολογικών συμβαμάτων, οι ασθενείς που λαμβάνουν CARVYKTI διατρέχουν κίνδυνο για μεταβληθέν ή μειωμένο επίπεδο συνείδησης ή συντονισμού μέσα στις 8 εβδομάδες μετά την έγχυση του CARVYKTI (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να δοθεί η συμβουλή στους ασθενείς να απέχουν από την οδήγηση και την ενασχόληση με επικίνδυνα επαγγέλματα ή δραστηριότητες, όπως ο χειρισμός βαρέων ή δυνητικά επικίνδυνων μηχανημάτων κατά τη διάρκεια αυτής της αρχικής περιόδου και σε περίπτωση νέας έναρξης οποιονδήποτε νευρολογικών συμπτωμάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του CARVYKTI αξιολογήθηκε σε 396 ενήλικους ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα οι οποίοι έλαβαν έγχυση με CARVYKTI σε τρεις κλινικές μελέτες ανοιχτής επισήμανσης: τη Μελέτη MMY2001 (N=106), η οποία συμπεριέλαβε ασθενείς από την βασική κοόρτη Φάσης 1b/2 (Ηνωμένες Πολιτείες, n=97) και από μια επιπρόσθετη κοόρτη (Ιαπωνία, n=9), τη Μελέτη Φάσης 2 MMY2003 (N=94) και τη Μελέτη Φάσης 3 MMY3002 (N=196).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του CARVYKTI ($\geq 20\%$) ήταν ουδετεροπενία (89%), πυρεξία (84%), CRS (83%), θρομβοπενία (60%), αναιμία (60%), μυοσκελετικός πόνος (38%), κόπωση (35%), λεμφοπενία (34%), λευκοπενία (33%), υπόταση (33%), διάρροια (31%), λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (30%), υπογαμμασφαιριναιμία (29%), αύξηση τρανσαμινασών (25%), κεφαλαλγία (24%), ναυτία (23%) και βήχας (21%).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε 41% των ασθενών. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε $\geq 2\%$ των ασθενών ήταν CRS (11%), πνευμονία (7%), σηψαιμία (5%), ιογενής λοίμωξη (4%), ουδετεροπενία (4%), παραλύσεις κρνιακών νεύρων, (4%), ICANS (4%), εγκεφαλοπάθεια (3%), βακτηριακές λοιμώξεις (2%), λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (2%), γαστρεντερίτιδα (2%), εμπύρετη ουδετεροπενία (2%), θρομβοπενία (2%), αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση (2%), κινητική δυσλειτουργία (2%), δύσπνοια (2%), διάρροια (2%) και νεφρική ανεπάρκεια (2%).

Οι πιο συχνές ($\geq 5\%$) μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 3 ήταν αύξηση τρανσαμινασών (11%), πνευμονία (9%), εμπύρετη ουδετεροπενία (8%), σηψαιμία (7%), γ -γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη (6%), υπόταση (6%), πυρεξία (6%), βακτηριακή λοίμωξη (5%) και υπογαμμασφαιριναιμία (5%).

Οι πιο συχνές ($\geq 20\%$) αιματολογικές ανωμαλίες Βαθμού ≥ 3 ήταν ουδετεροπενία (88%), θρομβοπενία (44%), αναιμία (44%), λεμφοπενία (33%) και λευκοπενία (32%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 4 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν CARVYKTI.

Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά συχνότητα. Εντός της κάθε κατηγορίας συχνότητας, κατά περίπτωση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με CARVYKTI (N=396)

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Επίπτωση (%)	
			Όλων των βαθμών	βαθμού ≥ 3
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Βακτηριακή λοίμωξη ^{*#}	13	5
		Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού [*]	30	2
		Ιογενής λοίμωξη [*]	17	4
		Πνευμονία ^{*#}	12	9
	Συχνές	Σηψαιμία ^{1#}	9	7
		Γαστρεντερίτιδα ²	6	1
		Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος ³	5	1
		Μυκητιασική λοίμωξη [*]	3	<1

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία*	89	88
		Θρομβοπενία	60	44
		Αναιμία ⁴	60	44
	Συχνές	Λευκοπενία	33	32
		Λεμφοπενία	34	33
		Θρομβοπάθεια ⁵	12	3
		Εμπύρετη ουδετεροπενία	8	8
		Λεμφοκυττάρωση ⁶	3	1
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ συχνές	Υπογαμμασφαιριναιμία*	29	5
		Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών [#]	83	4
	Συχνές	Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση [#]	3	2
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπασβεστιαμία	16	3
		Υποφωσφαταιμία	17	4
		Μειωμένη όρεξη	15	1
		Υποκαλιαιμία	17	2
		Υποαλβουμιναιμία	11	<1
		Υπονατριαίμια	10	2
		Υπομαγνησιαίμια	12	<1
Υπερσιδήρωση ⁷	10	2		
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Παραλήρημα ⁸	3	<1
		Μεταβολές προσωπικότητας ⁹	3	1
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Εγκεφαλοπάθεια ^{10#}	10	2
		Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα [#]	11	2
		Κινητική δυσλειτουργία ¹¹	13	2
		Ζάλη*	13	1
		Κεφαλαλγία	24	0
		Διαταραχή ύπνου ¹²	10	1
	Συχνές	Αφασία ¹³	5	<1
		Παραλύσεις κρανιακών νεύρων ¹⁴	7	1
		Πάρεση ¹⁵	1	<1
		Αταξία ¹⁶	4	<1
		Τρόμος*	5	<1
		Νευροτοξικότητα [#]	1	1
	Περιφερική νευροπάθεια ¹⁷	7	1	
Όχι συχνές	Σύνδρομο Guillain-Barré	<1	<1	
Καρδιακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Ταχυκαρδία*	13	1
	Συχνές	Καρδιακές αρρυθμίες ¹⁸	4	2
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπόταση*	33	6
		Υπέρταση	11	4
		Αιμορραγία ^{19#}	10	2
	Συχνές	Θρόμβωση*	4	1
		Σύνδρομο αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων	1	0

Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου	Πολύ συχνές	Υποξία*	13	4
		Δύσπνοια ^{20#}	14	3
		Βήχας*	21	0
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Διάρροια ²¹	31	3
		Ναυτία	23	<1
		Έμετος	12	0
		Δυσκοιλιότητα	15	0
	Συχνές	Κοιλιακό άλγος*	8	0
Ηπατοχολικές διαταραχές	Συχνές	Υπερχολερυθριναιμία	3	1
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα*	9	0
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυοσκελετικός πόνος*	38	3
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος	Συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια ²²	6	4
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρεξία	84	6
		Κόπωση*	35	4
		Ρίγη	14	0
		Οίδημα ²³	16	1
		Άλγος*	11	1
Διερευνήσεις	Πολύ συχνές	Αύξηση τρανσαμινασών*	25	11
		γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη	10	6
	Συχνές	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη	7	1
		Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	8	3

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται με χρήση της έκδοσης 25.0 του MedDRA

Περιέχει θανατηφόρα(ες) έκβαση(σεις).

* Βάσει ομαδοποιημένου όρου.

1 Η σηψαιμία περιλαμβάνει βακτηριαμία, βακτηριακή σηψαιμία, σηψαιμία από Candida, βακτηριαμία σχετιζόμενη με συσκευή, βακτηριαμία από εντερόκοκκο, σηψαιμία από αιμόφιλο, ουδετεροπενική σηψαιμία, βακτηριαμία από ψευδομόναδα, σηψαιμία από ψευδομόναδα, σηψαιμία, σηπτική καταπληξία, βακτηριαμία από σταφυλόκοκκο, σηψαιμία από στρεπτόκοκκο, συστηματική candida και ουροσήψη.

2 Η γαστρεντερίτιδα περιλαμβάνει εντεροκολίτιδα βακτηριακή, εντεροκολίτιδα λοιμώδη, εντεροκολίτιδα ιογενή, λοίμωξη από εντεροϊό, γαστρεντερίτιδα, γαστρεντερίτιδα κρυπτοσποριδιακή, γαστρεντερίτιδα από ροταϊό, γαστρεντερίτιδα από σαλμονέλα, γαστρεντερίτιδα ιογενή, γαστρεντερική λοίμωξη και λοίμωξη του παχέος εντέρου.

3 Η λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος περιλαμβάνει κυστίτιδα, ουρολοίμωξη από κολοβακτηρίδιο, λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος, λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος βακτηριακή και ουρολοίμωξη ιογενή.

4 Η αναιμία περιλαμβάνει αναιμία και σιδηροπενική αναιμία.

5 Η θρομβοπάθεια περιλαμβάνει χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης παρατεταμένο, ινωδογόνο αίματος μειωμένο, έλεγχο πήξης μη φυσιολογικό, θρομβοπάθεια, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, υποϊνωδογοναιμία, διεθνή ομαλοποιημένη σχέση αυξημένη, επίπεδα προθρομβίνης αυξημένα και χρόνο προθρομβίνης παρατεταμένο.

6 Η λεμφοκυττάρωση περιλαμβάνει αριθμό λεμφοκυττάρων αυξημένο και λεμφοκυττάρωση.

7 Η υπερσιδήρωση περιλαμβάνει υπερσιδήρωση και φερριτίνη ορού αυξημένη.

8 Το παραλήρημα περιλαμβάνει διέγερση, παραλήρημα, αποπροσανατολισμό, ευφορική διάθεση, παραλήρημα, ψευδαισθηση, ευερεθιστότητα και ανησυχία.

- 9 Οι μεταβολές προσωπικότητας περιλαμβάνουν επίπεδο συνείδηση, αδιαφορία, μεταβολή προσωπικότητας και μειωμένη έκφραση προσώπου.
- 10 Η εγκεφαλοπάθεια περιλαμβάνει αμνησία, βραδυφρενία, συγχυτική κατάσταση, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, διαταραχή στην προσοχή, εγκεφαλοπάθεια, λήθαργο, εξασθένιση της μνήμης, επηρεασμένη διανοητική κατάσταση, μεταβολές της νοητικής κατάστασης, ψυχοκινητική επιβράδυνση και χαμηλή ανταπόκριση σε ερεθίσματα.
- 11 Η κινητική δυσλειτουργία περιλαμβάνει αγραφία, δυσφαγία, πτώση βλεφάρου, μικρογραφία, κινητική δυσλειτουργία, μυϊκή ακαμψία, μυϊκούς σπασμούς, μυϊκό σφίξιμο, μυϊκή αδυναμία, μυόκλωνο και παρκινσονισμό.
- 12 Η διαταραχή ύπνου περιλαμβάνει υπερυπνία, απύπνια, διαταραχή ύπνου και υπνηλία.
- 13 Η αφασία περιλαμβάνει αφασία, δυσarthρία, αργή ομιλία και διαταραχή λόγου.
- 14 Οι παράλυσεις κρανιακών νεύρων περιλαμβάνουν παράλυση Bell, παράλυση κρανιακού νεύρου, διαταραχή προσωπικού νεύρου, παράλυση προσώπου, πάρεση προσώπου, παράλυση της 3^{ης} εγκεφαλικής συζυγίας, παράλυση τριδύμου και παράλυση της 6^{ης} εγκεφαλικής συζυγίας.
- 15 Η πάρεση περιλαμβάνει ημιπάρεση, πάρεση και παράλυση περονιαίου νεύρου.
- 16 Η αταξία περιλαμβάνει αταξία, διαταραχή ισορροπίας, δυσμετρία και διαταραχή βάδισης.
- 17 Η περιφερική νευροπάθεια περιλαμβάνει περιφερική νευροπάθεια, περιφερική κινητική νευροπάθεια, περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια, περιφερική αισθητική νευροπάθεια και πολυνευροπάθεια.
- 18 Οι καρδιακές αρρυθμίες περιλαμβάνουν κολπική μαρμαρυγή, κολπικό πτερυγισμό, κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου βαθμού, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακές έκτακτες συστολές και κοιλιακή ταχυκαρδία.
- 19 Η αιμορραγία περιλαμβάνει αιμορραγία στη θέση του καθετήρα, εγκεφαλική αιμορραγία, αιμορραγία του επιπεφυκότα, θλάση, επίσταξη, θλάση οφθαλμού, αιματέμεση, αιματοχεσία, αιμάτωμα, αιματουρία, αιμόπτυση, αιμορραγία του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, πνευμονική αιμορραγία, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία, υπαραχνοειδή αιμορραγία και υποσκληρίδιο αιμάτωμα.
- 20 Η δύσπνοια περιλαμβάνει οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, δύσπνοια, δύσπνοια στην κόπωση, αναπνευστική ανεπάρκεια, ταχύπνοια και συριγμό.
- 21 Η διάρροια περιλαμβάνει κολίτιδα και διάρροια.
- 22 Η νεφρική ανεπάρκεια περιλαμβάνει οξεία νεφρική βλάβη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη, χρόνια νεφρική νόσο, νεφρική ανεπάρκεια και νεφρική δυσλειτουργία.
- 23 Το οίδημα περιλαμβάνει οίδημα προσώπου, κατακράτηση υγρών, γενικευμένο οίδημα, υπερογκαιμία, εντοπισμένο οίδημα, οίδημα, περιφερικό οίδημα, οίδημα της υπερώας, περικογχικό οίδημα, περιφερική διόγκωση, πνευμονική συμφόρηση και πνευμονικό οίδημα.

Από τους 196 ασθενείς στη Μελέτη MMY3002, 20 ασθενείς που είχαν νόσο υψηλότερου κινδύνου εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου πρώιμα και ταχέως κατά τη θεραπεία γεφύρωσης πριν από την έγχυση με CARVYKTI, και έλαβαν CARVYKTI ως επακόλουθη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Σε αυτούς τους ασθενείς, MNT αναφέρθηκε σε έναν ασθενή (5%) και ήταν ήπιας βαρύτητας (Βαθμού 1 ή 2). CRS αναφέρθηκε σε υψηλότερο ποσοστό για Βαθμού 3 και Βαθμού 4 (25%), συμπεριλαμβανομένων συμβάντων CRS που επιπλέχθηκαν με HLH (10%) ή DIC (10%). ICANS αναφέρθηκε σε υψηλότερο ποσοστό (35%) και με μεγαλύτερη βαρύτητα (10%) για Βαθμού 3. Πέντε ασθενείς κατέληξαν από θανατηφόρα συμβάντα που σχετίζονταν με το CARVYKTI (2 λόγω αιμορραγίας σε πλαίσιο HLH ή DIC και 3 λόγω θανατηφόρων λοιμώξεων).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών

CRS αναφέρθηκε στο 83% των ασθενών (n=330). Το 79% (n=314) των ασθενών είχε συμβάματα CRS Βαθμού 1 ή Βαθμού 2, το 4% (n=15) των ασθενών είχε συμβάματα CRS Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 και <1% (n=1) των ασθενών είχε σύμβαμα CRS Βαθμού 5. Το ενενήντα οκτώ τοις εκατό των ασθενών (n=323) ανέρρωσε από το CRS. Η διάρκεια του CRS ήταν ≤18 ημέρες για όλους τους ασθενείς πλην ενός, στον οποίο το CRS είχε διάρκεια 97 ημέρες, επιπλέχθηκε με δευτεροπαθές HLH με επακόλουθη θανατηφόρα έκβαση. Τα πιο συχνά (≥10%) σημεία ή συμπτώματα που σχετίζονται με το CRS περιλάμβαναν πυρεξία (81%), υπόταση (28%), ασπαστική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη (12%) και υποξία (10%). Βλ. παράγραφο 4.4 για οδηγίες σχετικά με την παρακολούθηση και τη διαχείριση.

Νευρολογικές τοξικότητες

Νευρολογική τοξικότητα εμφανίστηκε σε 23% των ασθενών (n=89). Το 5% (n=21) των ασθενών είχαν νευρολογική τοξικότητα Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 και 1% (n=3) των ασθενών είχαν νευρολογική τοξικότητα Βαθμού 5 (σε έναν ασθενή οφειλόμενη σε ICANS, σε έναν ασθενή λόγω νευρολογικής τοξικότητας με συνεχιζόμενο παρκινσονισμό και σε έναν ασθενή οφειλόμενη σε εγκεφαλοπάθεια). Επιπλέον, έντεκα ασθενείς είχαν θανατηφόρες εκβάσεις με συνεχιζόμενη νευρολογική τοξικότητα κατά τη χρονική στιγμή του θανάτου οκτώ θάνατοι οφείλονταν σε λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένων

δύο θανάτων σε ασθενείς με συνεχιζόμενα σημεία και συμπτώματα παρκινσονισμού, όπως παρουσιάζεται παρακάτω) και από ένα θάνατο που οφειλόταν σε αναπνευστική ανεπάρκεια, καρδιοαναπνευστική ανακοπή και ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία. Βλ. παράγραφο 4.4 για οδηγίες σχετικά με την παρακολούθηση και τη διαχείριση.

Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα (ICANS)

Στις συγκεντρωτικές μελέτες (N=396), ICANS εμφανίστηκε σε 11% των ασθενών (n=45), με το 2% (n=7) να είναι ICANS Βαθμού 3 ή 4 και <1% (n=1) να είναι ICANS Βαθμού 5. Τα συμπτώματα περιλάμβαναν αφασία, αργή ομιλία, δυσγραφία, εγκεφαλοπάθεια, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης και συγχυτική κατάσταση. Ο διάμεσος χρόνος από την έγχυση του CARVYKTI έως την πρώτη έναρξη του ICANS ήταν 8 ημέρες (εύρος: 2 έως 15 ημέρες, εκτός από 1 ασθενή με έναρξη στις 26 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια ήταν 3 ημέρες (εύρος: 1 έως 29 ημέρες, εκτός από 1 ασθενή που είχε ακολούθως θανατηφόρο έκβαση στις 40 ημέρες).

Κινητική και νευρογνωστική τοξικότητα με σημεία και συμπτώματα παρκινσονισμού

Από τους 89 ασθενείς στις συγκεντρωτικές μελέτες (N=396) που εμφάνισαν οποιαδήποτε νευροτοξικότητα, εννέα άνδρες ασθενείς είχαν νευρολογική τοξικότητα με αρκετά σημεία και συμπτώματα παρκινσονισμού, η οποία διέφερε από το ICANS. Οι μέγιστοι βαθμοί τοξικότητας του παρκινσονισμού ήταν: Βαθμού 1 (n=1), Βαθμού 2 (n=2), Βαθμού 3 (n=6). Η διάμεση έναρξη του παρκινσονισμού ήταν 38,0 ημέρες (εύρος: 14 έως 914 ημέρες) από την έγχυση του CARVYKTI. Ένας ασθενής (Βαθμού 3) κατέληξε από νευρολογική τοξικότητα με συνεχιζόμενο παρκινσονισμό 247 ημέρες μετά τη χορήγηση του CARVYKTI και δύο ασθενείς (Βαθμού 2 και Βαθμού 3) με συνεχιζόμενο παρκινσονισμό κατέληξαν από λοιμώδη αίτια 162 και 119 ημέρες μετά τη χορήγηση του CARVYKTI. Ένας ασθενής ανάρρωσε (Βαθμού 3). Στους υπόλοιπους 5 ασθενείς, τα συμπτώματα του παρκινσονισμού συνεχίζονταν μέχρι 996 ημέρες μετά τη χορήγηση του CARVYKTI. Και οι 9 ασθενείς είχαν ιστορικό προηγούμενου CRS (n=1 Βαθμού 1, n=6 Βαθμού 2, n=1 Βαθμού 3, n=1 Βαθμού 4), ενώ 6 από τους 9 ασθενείς είχαν προηγούμενο ICANS (n=5 Βαθμού 1, n=1 Βαθμού 3).

Σύνδρομο Guillain-Barré

Στις συγκεντρωτικές μελέτες (N=396), αναφέρθηκε ότι ένας ασθενής είχε GBS μετά τη θεραπεία με CARVYKTI. Παρόλο που τα συμπτώματα του GBS βελτιώθηκαν μετά τη λήψη θεραπείας με στεροειδή και IVIG, ο ασθενής κατέληξε 139 ημέρες μετά τη χορήγηση του CARVYKTI λόγω εγκεφαλοπάθειας μετά από γαστρεντερίτιδα με συνέχιση των συμπτωμάτων του GBS.

Περιφερική νευροπάθεια

Στις συγκεντρωτικές μελέτες (N=396), 27 ασθενείς εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια, που εκδηλώθηκε με τη μορφή αισθητικής, κινητικής ή αισθητικοκινητικής νευροπάθειας. Ο διάμεσος χρόνος έναρξης των συμπτωμάτων ήταν 57 ημέρες (εύρος: 1 έως 914 ημέρες), η διάμεση διάρκεια των περιφερικών νευροπαθειών ήταν 140 ημέρες (εύρος: 1 έως 766 ημέρες) συμπεριλαμβανομένων εκείνων με συνεχιζόμενη νευροπάθεια. Από αυτούς τους 27 ασθενείς, 5 εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 (που αποκαταστάθηκε σε 1 ασθενή χωρίς αναφερόμενη θεραπεία και ήταν συνεχιζόμενη στους άλλους 4 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένου ενός ασθενή που είχε βελτιωθεί μετά από θεραπεία με δεξαμεθαζόνη). Από τους υπόλοιπους 22 με περιφερική νευροπάθεια ≤ Βαθμού 2, η περιφερική νευροπάθεια αποκαταστάθηκε χωρίς αναφερόμενη θεραπεία σε 6 ασθενείς και μετά από θεραπεία με ντουλοξετίνη σε 2 ασθενείς, και ήταν συνεχιζόμενη στους άλλους 10 ασθενείς.

Παραλύσεις κρανιακών νεύρων

Στις συγκεντρωτικές μελέτες (N=396), 27 ασθενείς εμφάνισαν παραλύσεις κρανιακών νεύρων. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 22 ημέρες (εύρος: 17 έως 101 ημέρες) μετά την έγχυση του CARVYKTI και ο διάμεσος χρόνος έως την αποκατάσταση ήταν 56 ημέρες (εύρος: 1 έως 209 ημέρες) μετά την έναρξη των συμπτωμάτων.

Παρατεταμένες και επαναλαμβανόμενες κυτταροπενίες

Κυτταροπενίες Βαθμού 3 ή 4 την Ημέρα 1 μετά τη χορήγηση της δόσης που δεν υποχώρησαν σε Βαθμού 2 ή χαμηλότερο έως την Ημέρα 30 μετά την έγχυση του CARVYKTI περιελάμβαναν

θρομβοπενία (33%), ουδετεροπενία (29%), λεμφοπενία (25%) και αναιμία (3%). Μετά την Ημέρα 60 από τη χορήγηση του CARVYKTI, το 23%, το 21%, το 7% και το 4% των ασθενών εμφάνισαν λεμφοπενία, ουδετεροπενία, αναιμία και θρομβοπενία Βαθμού 3 ή 4, αντίστοιχα, μετά την αρχική τους ανάρρωση από κυτταροπενία Βαθμού 3 ή 4.

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζεται η επίπτωση των κυτταροπενιών Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 που εμφανίστηκαν μετά τη χορήγηση της δόσης, οι οποίες δεν υποχώρησαν σε Βαθμού 2 ή χαμηλότερο έως την Ημέρα 30 και την Ημέρα 60, αντίστοιχα.

Πίνακας 5: Επίπτωση παρατεταμένων και επαναλαμβανόμενων κυτταροπενιών μετά από θεραπεία με CARVYKTI (N=396)

	Βαθμού 3/4 (%) μετά τη χορήγηση της δόσης την Ημέρα 1	Αρχικού Βαθμού 3/4 (%) που δεν υποχώρησε^a σε ≤Βαθμού 2 έως την Ημέρα 30	Αρχικού Βαθμού 3/4 (%) που δεν υποχώρησε^a σε ≤Βαθμού 2 έως την Ημέρα 60	Εμφάνιση Βαθμού 3/4 (%) > Ημέρα 60 (μετά την αρχική ανάρρωση^a της Βαθμού 3/4)
Θρομβοπενία	191 (48%)	132 (33%)	76 (19%)	14 (4%)
Ουδετεροπενία	381 (96%)	114 (29%)	44 (11%)	81 (21%)
Λεμφοπενία	391 (99%)	98 (25%)	46 (12%)	90 (23%)
Αναιμία	180 (46%)	11 (3%)	12 (3%)	26 (7%)

^a Το εργαστηριακό αποτέλεσμα με τον χειρότερο βαθμό τοξικότητας χρησιμοποιείται για μια ημερολογιακή ημέρα. Ορισμός της ανάρρωσης: πρέπει να έχει 2 συνεχόμενα αποτελέσματα Βαθμού ≤ 2 σε διαφορετικές ημέρες εάν η περίοδος ανάρρωσης είναι ≤10 ημέρες.

Σημειώσεις: τα εργαστηριακά αποτελέσματα που αξιολογήθηκαν μετά την Ημέρα 1 μέχρι την Ημέρα 100 για τις MMY2001 και MMY2003 ή την Ημέρα 112 για την MMY3002, ή την έναρξη της επακόλουθης θεραπείας, όποιο συνέβη πρώτο, συμπεριλαμβάνονται στην ανάλυση.

Θρομβοπενία: Βαθμού 3/4 – Αριθμός αιμοπεταλίων < 50.000 κύτταρα/μλ.

Ουδετεροπενία: Βαθμού 3/4 – Αριθμός ουδετερόφιλων < 1.000 κύτταρα/μλ.

Λεμφοπενία: Βαθμού 3/4 – Αριθμός λεμφοκυττάρων < 0,5×10⁹ κύτταρα/λ.

Αναιμία: Βαθμού 3 – Αιμοσφαιρίνη <8g/dl. Η Βαθμού 4 δεν ορίζεται από εργαστηριακή τιμή, σύμφωνα με τα NCI-CTCAE έκδοση 5.

Τα ποσοστά βασίζονται στον αριθμό των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία.

Σοβαρές λοιμώξεις

Λοιμώξεις εμφανίστηκαν σε 52% των ασθενών (n=206). Το 17% των ασθενών (n=66) εμφάνισε λοιμώξεις Βαθμού 3 ή Βαθμού 4, και θανατηφόρες λοιμώξεις (πνευμονία COVID-19, πνευμονία, σηψαιμία, κολίτιδα από *Clostridium difficile*, σηπτική καταπληξία, βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, σηψαιμία από ψευδομονάδα, ουδετεροπενική σηψαιμία και πνευμονικό απόστημα) εμφανίστηκαν σε 4% των ασθενών (n=17). Οι λοιμώξεις Βαθμού 3 ή υψηλότερου που αναφέρθηκαν πιο συχνά (≥ 2%) ήταν πνευμονία, πνευμονία COVID-19 και σηψαιμία. Εμπύρετη ουδετεροπενία παρατηρήθηκε στο 6% των ασθενών, με το 2% να εμφανίζει σοβαρή εμπύρετη ουδετεροπενία.

Βλ. παράγραφο 4.4 για οδηγίες σχετικά με την παρακολούθηση και τη διαχείριση.

Υπογαμμασφαιριναιμία

Στις συγκεντρωτικές μελέτες (N=396), υπογαμμασφαιριναιμία εμφανίστηκε στο 30% των ασθενών, με το 5% των ασθενών να εμφανίζουν υπογαμμασφαιριναιμία Βαθμού 3. Οι εργαστηριακές τιμές της IgG έπεσαν κάτω από τα 500 mg/dl μετά την έγχυση στο 91% (359/396) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με CARVYKTI. Υπογαμμασφαιριναιμία είτε ως ανεπιθύμητη ενέργεια είτε ως εργαστηριακή τιμή της IgG κάτω από τα 500 mg/dl εμφανίστηκε στο 92% (363/396) των ασθενών μετά την έγχυση. Το πενήντα τρία τοις εκατό των ασθενών έλαβε IVIG μετά το CARVYKTI, είτε για κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια είτε ως προφύλαξη. Βλ. παράγραφο 4.4 για οδηγίες σχετικά με την παρακολούθηση και τη διαχείριση.

Ανοσογονικότητα

Η ανοσογονικότητα του CARVYKTI έχει αξιολογηθεί με τη χρήση επικυρωμένης δοκιμασίας για την ανίχνευση δεσμευτικών αντισωμάτων κατά του CARVYKTI προ της χορήγησης της δόσης και σε πολλαπλά χρονικά σημεία μετά την έγχυση. Στις συγκεντρωτικές μελέτες (n=363), το 23% (83/363)

των ασθενών με κατάλληλα δείγματα ήταν θετικοί για αντι-CAR αντισώματα που εμφανίστηκαν κατά τη θεραπεία. Δεν υπήρξαν σαφείς ενδείξεις ότι τα αντι-CAR αντισώματα που παρατηρήθηκαν επηρεάζουν την κινητική της αρχικής επέκτασης και εμμονής, την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια του CARVYKTI.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τα σημεία ή τα επακόλουθα της υπερδοσολογίας με CARVYKTI.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XL05

Μηχανισμός δράσης

Το CARVYKTI είναι μια ανοσοθεραπεία που στρέφεται κατά του BCMA και περιέχει γενετικά τροποποιημένα αντόλογα T κύτταρα, η οποία περιλαμβάνει τον επαναπρογραμματισμό των T-κυττάρων του ίδιου του ασθενούς με ένα διαγονίδιο που κωδικοποιεί έναν χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR) που αναγνωρίζει και εξαλείφει τα κύτταρα που εκφράζουν το BCMA. Το BCMA εκφράζεται κατά κύριο λόγο στην επιφάνεια των κυττάρων B-προέλευσης του πολλαπλού μυελώματος, καθώς και των B κυττάρων και πλασματοκυττάρων όψιμου σταδίου. Η CAR πρωτεΐνη του CARVYKTI διαθέτει δύο αντισώματα μονής περιοχής που στοχεύουν το BCMA, σχεδιασμένα για να προσδίδουν υψηλή ισχύ σύνδεσης έναντι του ανθρώπινου BCMA, μια συνδιεγερτική περιοχή 4-1BB και μια κυτταροπλασματική περιοχή σηματοδότησης CD3-ζήτα (CD3ζ). Αφού προσδεθεί σε κύτταρα που εκφράζουν το BCMA, ο CAR προάγει την ενεργοποίηση και επέκταση των T κυττάρων καθώς και την εξάλειψη των κυττάρων-στόχων τους.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Πειράματα *in vitro* συγκαλλιέργειας κατέδειξαν ότι η μεσολαβούμενη από το ciltacabtagene autoleucel κυτταροτοξικότητα και απελευθέρωση κυτταροκινών (ιντερφερόνη-γάμμα [IFN-γ], παράγοντας νέκρωσης όγκου-άλφα [TNF-α], ιντερλευκίνη [IL]-2) ήταν BCMA-εξαρτώμενες.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

CARTITUDE-1 (Μελέτη MMY2001)

Η MMY2001 ήταν μια ανοιχτής επισήμανσης, μονού σκέλους, πολυκεντρική, Φάσης 1b/2 μελέτη που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του CARVYKTI για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα που είχαν λάβει τουλάχιστον 3 προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένου ενός αναστολέα πρωτεασώματος, ενός ανοσοτροποποιητικού παράγοντα και ενός αντι-CD38 αντισώματος και οι οποίοι εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή εντός 12 μηνών μετά το τελευταίο σχήμα. Ασθενείς με γνωστή ενεργή ή προηγούμενο ιστορικό σημαντικής νόσου του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλού μυελώματος με προσβολή του ΚΝΣ, ασθενείς με προηγούμενη έκθεση σε άλλες αντι-BCMA θεραπείες, με αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων εντός διαστήματος 6 μηνών πριν από την αφαίρεση ή συνεχιζόμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, με κάθαρση κρεατινίνης < 40ml/min, με απόλυτη συγκέντρωση λεμφοκυττάρων

< 300/μl, με ηπατικές τρανσαμινάσες > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο, με κλάσμα καρδιακής εξώθησης < 45% ή με ενεργή σοβαρή λοίμωξη αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Συνολικά, 113 ασθενείς υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση και το CARVYKTI παρασκευάστηκε για όλους τους ασθενείς. Δεκαέξι ασθενείς δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με CARVYKTI (n=12 μετά από λευκαφαίρεση και n=4 μετά από λεμφολυτική θεραπεία), λόγω είτε απόσυρσης ασθενούς (n=5) ή εξέλιξης της νόσου (n=2) ή θανάτου (n=9).

Από τους 97 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, ο διάμεσος χρόνος από την ημέρα μετά την παραλαβή του υλικού της λευκαφαίρεσης από τη μονάδα παρασκευής έως την αποδέσμευση του φαρμακευτικού προϊόντος προς έγχυση ήταν 29 ημέρες (εύρος: 23 έως 64 ημέρες) και ο διάμεσος χρόνος από την αρχική λευκαφαίρεση έως την έγχυση του CARVYKTI ήταν 47 ημέρες (εύρος: 41 έως 167 ημέρες).

Μετά τη λευκαφαίρεση και πριν από τη χορήγηση του CARVYKTI, 73 από τους 97 ασθενείς (75%) έλαβαν θεραπεία γεφύρωσης. Οι παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν πιο συχνά ως θεραπείες γεφύρωσης (≥20% των ασθενών) περιλάμβαναν δεξαμεθαζόνη: 62 ασθενείς (63,9%), βορτεζομίμη: 26 ασθενείς (26,8%), κυκλοφωσφαμίδη: 22 ασθενείς (22,7%) και πομαλιδομίδη: 21 ασθενείς (21,6%).

Το CARVYKTI χορηγήθηκε ως μια εφάπαξ IV έγχυση 5 έως 7 ημέρες μετά την έναρξη μιας λεμφολυτικής χημειοθεραπείας (κυκλοφωσφαμίδη 300 mg/m² ενδοφλεβίως την ημέρα και φλουνταραμπίνη 30 mg/m² ενδοφλεβίως την ημέρα για 3 ημέρες). Ενενήντα επτά ασθενείς έλαβαν το CARVYKTI σε διάμεση δόση 0,71 × 10⁶ CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων/kg (εύρος: 0,51 έως 0,95 × 10⁶ κύτταρα/kg). Όλοι οι ασθενείς νοσηλεύτηκαν για την έγχυση του CARVYKTI και για τουλάχιστον 10 ημέρες μετά.

Πίνακας 6: Σύνοψη δημογραφικών χαρακτηριστικών ασθενών και χαρακτηριστικών έναρξης

Ομάδα ανάλυσης	Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία (N=97)	Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση (N=113)
Ηλικία (έτη)		
Κατηγορία, n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65 – 75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Διάμεση τιμή (εύρος)	61,0 (43, 78)	62 (29, 78)
Φύλο		
Ανδρες n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Γυναίκες n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Φυλή		
Ινδιάνοι της Αμερικής ή Αυτόχθονες της Αλάσκας	1 (1)	1 (1)
Ασιάτες	1 (1)	1 (1)
Μη λευκοί ή Αφροαμερικανοί	17 (17,5)	17 (15)
Αυτόχθονες της Χαβάης ή Αυτόχθονες Άλλων Νήσων του Ειρηνικού	1 (1)	1 (1)
Λευκοί	69 (71)	83 (73,5)
Πολυφυλετικοί	0	0
Δεν αναφέρθηκε	8 (8)	10 (9)
Βαθμολογία ECOG πριν από την έγχυση n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
Σταδιοποίηση κατά ISS στην έναρξη τη μελέτης n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)

II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
Κάθαρση Κρεατινίνης/eGFR (MDRD) (ml/min/1,73m²) Διάμεση τιμή (εύρος)	88,44 (41,8, 242,9)	73,61 (36,2, 177,8)
Χρόνος από την αρχική διάγνωση του πολλαπλού μυελώματος έως την ένταξη (έτη) Διάμεση τιμή (εύρος)	5,94 (1,6, 18,2)	5,73 (1,0, 18,2)
Παρουσία εξωμυελικών πλασματοκυττωμάτων n (%) Ναι Όχι	13 (13) 84 (87)	Δ/Ε ^α Δ/Ε ^α
Κυτταρογενετικός κίνδυνος στην έναρξη τη μελέτης n (%) Συνήθης κίνδυνος Υψηλός κίνδυνος De17p T(4;14) T(14;16) Μη γνωστός	68 (70) 23 (24) 19 (20) 3 (3) 2 (2) 6 (6)	70 (62) 28 (25) 22 (19,5) 5 (4) 3 (3) 15 (13)
Έκφραση του BCMA στον όγκο (%) Διάμεση τιμή (εύρος)	80 (20, 98)	80 (20, 98)
Αριθμός προηγούμενων γραμμών θεραπείας για το πολλαπλό μυέλωμα Διάμεση τιμή (εύρος)	6 (3, 18)	5 (3, 18)
Προηγούμενη θεραπεία με PI+IMiD+αντι-CD38 αντισώματα n (%)	97 (100)	113 (100)
Προηγούμενη αυτόλογη SCT n (%)	87 (90)	99 (88)
Προηγούμενη αλλογενής SCT n (%)	8 (8)	8 (7)
Ανθεκτικό σε προηγούμενη θεραπεία (οποιαδήποτε χρονική στιγμή) n (%)	97 (100)	113 (100)
Ανθεκτικό σε PI+IMiD+αντι-CD38 αντίσωμα n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Ανθεκτικό στην τελευταία γραμμή προηγούμενης θεραπείας n (%)	96 (99)	112 (99)

ECOG= Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών, ISS= Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης, PI= αναστολέας πρωτεασώματος, IMiD= ανοσοτροποποιητικό φάρμακο, SCT= μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, Δ/Ε= δεν εφαρμόζεται.

^α Τα πλασματοκυττώματα δεν αξιολογήθηκαν, παρά μόνο πριν από την καταστροφή των λεμφοκυττάρων.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας βασίστηκαν στο ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης όπως αυτό προσδιορίζεται με την αξιολόγηση Ανεξάρτητης Επιτροπής Αξιολόγησης βάσει των κριτηρίων της IMWG (βλ. Πίνακα 7).

Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη MMY2001

Ομάδα ανάλυσης	Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία (N=97)	Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση (N=113)
Ποσοστό Συνολικής Ανταπόκρισης (sCR^α + VGPR + PR) n (%) 95% CI (%)	95 (97,9) (92,7, 99,7)	95 (84,1) (76,0, 90,3)
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR) ^α n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR) n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
Μερική ανταπόκριση (PR) n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
Διάρκεια Ανταπόκρισης (DOR) (μήνες)^β Διάμεση τιμή (95% CI)	M/E (28,3, M/E)	-
DOR εάν η βέλτιστη ανταπόκριση είναι sCR ^α (μήνες)		-

Διάμεση τιμή (95% CI)	M/E (28,3, M/E)	
Χρόνος έως την Ανταπόκριση (μήνες) Διάμεση τιμή (εύρος)	0,95 (0,9, 10,7)	-
Ποσοστό MRD αρνητικότητας n (%)^γ 95% CI (%)	56 (57,7) (47,3, 67,7)	56 (49,6) (40,0, 59,1)
MRD αρνητικοί ασθενείς με sCR n (%) ^γ 95% CI (%)	42 (43,3) (33,3, 53,7)	42 (37,2) (28,3, 46,8)

CI=διάστημα εμπιστοσύνης, MRD= Ελάχιστη Υπολειμματική Νόσος, M/E= Μη Εκτιμήσιμο

Σημειώσεις: Με βάση διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 28 μηνών

^α Σε όλες τις περιπτώσεις, η πλήρης ανταπόκριση ήταν απόλυτη CR.

^β Το εκτιμώμενο ποσοστό DOR ήταν 60,3% (95% CI: 49,6%, 69,5%) στους 24 μήνες και 51,2% (95% CI: 39,0%, 62,1%) στους 30 μήνες.

^γ Λαμβάνονται υπόψη μόνο αξιολογήσεις της MRD (ουδός εξέτασης 10^{-5}) εντός 3 μηνών από την επίτευξη CR/sCR μέχρι τον θάνατο / την εξέλιξη της νόσου / την επακόλουθη θεραπεία (αποκλειστικά). Σε όλες τις περιπτώσεις, η πλήρης ανταπόκριση ήταν απόλυτη CR. Το ποσοστό της MRD [(%) 95% CI] στους αξιολογήσιμους ασθενείς (n=61) ήταν 91,8% (81,9%, 97,3%)

CARTITUDE-4 (Μελέτη MMY3002)

Η MMY3002 είναι μια Φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισημάνσης, πολυκεντρική δοκιμή για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του CARVYKTI για τη θεραπεία ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό στη λεναλιδομίδη πολλαπλό μυέλωμα, που έχουν λάβει πιο πριν τουλάχιστον 1 προηγούμενη γραμμή θεραπείας συμπεριλαμβανομένου ενός αναστολέα πρωτεασώματος και ενός ανοσοτροποποιητικού παράγοντα. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 419 ασθενείς ώστε ή να υποβληθούν διαδοχικά σε αφαίρεση, θεραπεία γεφύρωσης, καταστροφή των λεμφοκυττάρων και θεραπεία με CARVYKTI (n=208) ή να λάβουν το πρότυπο φροντίδας, που περιλάμβανε την επιλογή του ιατρού ανάμεσα σε daratumumab, πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή βορτεζομίμη, πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (n=211).

Από τη δοκιμή αποκλείστηκαν ασθενείς με γνωστό ενεργό ή προηγούμενο ιστορικό προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος, κλινικά σημεία μηνιγγικής προσβολής οφειλόμενης σε πολλαπλό μυέλωμα, ιστορικό νόσου του Parkinson ή άλλης νευροεκφυλιστικής διαταραχής, προηγούμενη έκθεση σε άλλες αντι-BCMA θεραπείες ή σε θεραπεία με CAR-T κύτταρα που στρέφονται κατά οποιουδήποτε στόχου, αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων εντός διαστήματος 6 μηνών πριν από την αφαίρεση ή συνεχιζόμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, ή αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων εντός διαστήματος 12 εβδομάδων πριν από την αφαίρεση.

Από τους 419 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν (208 σε CARVYKTI και 211 στο πρότυπο φροντίδας), το 57% ήταν άνδρες, το 75% ήταν καυκάσιοι, το 3% ήταν μαύροι ή αφροαμερικανοί και το 7% ήταν ισπανόφωνοι ή λατινοαμερικανικής εθνικότητας. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 61 έτη (εύρος: 28 έως 80 ετών). Ο διάμεσος αριθμός των προηγούμενων γραμμών θεραπείας που είχαν λάβει οι ασθενείς ήταν 2 (εύρος: 1 έως 3) και το 85% των ασθενών είχε υποβληθεί προηγουμένως σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT). Το ενενήντα εννέα τοις εκατό των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στην τελευταία γραμμή προηγούμενης θεραπείας. Το σαράντα οκτώ τοις εκατό ήταν ανθεκτικοί σε έναν αναστολέα πρωτεασώματος (PI) και το 100% ήταν ανθεκτικοί σε έναν ανοσοτροποποιητικό παράγοντα.

Και οι 208 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του CARVYKTI υποβλήθηκαν σε αφαίρεση. Μετά την αφαίρεση και πριν από τη χορήγηση του CARVYKTI, και οι 208 τυχαιοποιημένοι ασθενείς έλαβαν την οριζόμενη από το πρωτόκολλο θεραπεία γεφύρωσης (πρότυπο φροντίδας). Από αυτούς τους 208 ασθενείς, 12 δεν έλαβαν θεραπεία με CARVYKTI λόγω εξέλιξης της νόσου (n=10) ή θανάτου (n=2), και 20 εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου πριν από την έγχυση του CARVYKTI αλλά ήταν σε θέση να λάβουν CARVYKTI ως επακόλουθη θεραπεία.

Στους 176 ασθενείς που έλαβαν το CARVYKTI ως θεραπεία της μελέτης, ο διάμεσος χρόνος από την ημέρα μετά την παραλαβή του υλικού της αφαίρεσης στη μονάδα παρασκευής έως την απελευθέρωση του προϊόντος προς έγχυση ήταν 44 ημέρες (εύρος: 25 έως 127 ημέρες) και ο διάμεσος χρόνος από

την πρώτη αφαίρεση έως την έγχυση του CARVYKTI ήταν 79 ημέρες (εύρος: 45 ημέρες έως 246 ημέρες).

Το CARVYKTI χορηγήθηκε ως μια εφάπαξ IV έγχυση 5 έως 7 ημέρες μετά την έναρξη μιας λεμφολυτικής χημειοθεραπείας (κυκλοφωσφαμίδη 300 mg/m² ενδοφλεβίως την ημέρα και φλουνταραμπίνη 30 mg/m² ενδοφλεβίως την ημέρα για 3 ημέρες) σε διάμεση δόση 0,71×10⁶ CAR-θετικών βιώσιμων T-κυττάρων/kg (εύρος: 0,39 έως 1,07×10⁶ κύτταρα/kg).

Το πρωτεύον μέτρο αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) που αναλύθηκε με βάση την Ομάδα Ανάλυσης με Πρόθεση Θεραπείας (Πίνακας 8 και Εικόνα 1). Μετά από διάμεση παρακολούθηση 15,9 μηνών, η διάμεση τιμή PFS ήταν 11,8 μήνες (95% CI: 9,7, 13,8) για το σκέλος που έλαβε το πρότυπο φροντίδας και M/E (95% CI: 22,8, M/E) για το σκέλος του CARVYKTI (Λόγος κινδύνου: 0,26 [95% CI: 0,18, 0,38]). Το εκτιμώμενο ποσοστό PFS στους 12 μήνες ήταν 75,9% (95% CI: 69,4%, 81,1%) στο σκέλος του CARVYKTI και 48,6% (95% CI: 41,5%, 55,3%) στο σκέλος που έλαβε το πρότυπο φροντίδας. Στο σκέλος του CARVYKTI, η εκτιμώμενη διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης (DOR) δεν επιτεύχθηκε. Στο σκέλος που έλαβε το πρότυπο φροντίδας, η εκτιμώμενη διάμεση DOR ήταν 16,6 μήνες (95% CI: 12,9, M/E). Μετά από διάμεση παρακολούθηση 15,9 μηνών, η διάμεση τιμή συνολικής επιβίωσης (OS) ήταν M/E (95% CI: M/E, M/E) για το σκέλος του CARVYKTI και 26,7 μήνες (95% CI: 22,5, M/E) για το σκέλος που έλαβε το πρότυπο φροντίδας (Λόγος κινδύνου: 0,78 [95% CI: 0,50, 1,20], p-τιμή = 0,2551). Επικαιροποιημένα αποτελέσματα OS με διάμεση παρακολούθηση 28,7 μηνών παρουσιάζονται στον Πίνακα 8 και στο Σχήμα 2.

Πίνακας 8: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη MMY3002 (Ομάδα Ανάλυσης με Πρόθεση Θεραπείας)

	CARVYKTI (N=208)	Πρότυπο Φροντίδας (N=211)
Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου^a		
Αριθμός συμβάντων, n (%)	65 (31,3)	122 (57,8)
Διάμεση τιμή, μήνες [95% CI] ^b	M/E [22,8, M/E]	11,8 [9,7, 13,8]
Λόγος κινδύνου [95% CI] ^γ	0,26 [0,18, 0,38]	
p-τιμή ^δ	<0,0001	
Ποσοστό Πλήρους Ανταπόκρισης ή Καλύτερης^a, % [95% CI]	73,1 [66,5, 79,0]	21,8 [16,4, 28,0]
p-τιμή ^ε	<0,0001	
Ποσοστό Συνολικής Ανταπόκρισης (ORR)^a, % [95% CI]	84,6 [79,0, 89,2]	67,3 [60,5, 73,6]
p-τιμή ^ε	<0,0001	
Συνολικό Ποσοστό MRD Αρνητικότητας, % [95% CI]	60,6 [53,6, 67,3]	15,6 [11,0, 21,3]
p-τιμή ^{στ}	<0,0001	
Συνολική Επιβίωση (OS)		
Αριθμός συμβάντων, n (%)	48 (23,1)	77 (36,5)
Διάμεση τιμή, μήνες [95% CI] ^β	M/E [M/E, M/E]	M/E [34,0, M/E]
Λόγος κινδύνου [95% CI] ^ς	0,57 [0,40, 0,83]	

M/E=Μη Εκτιμήσιμο, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος

Σημειώσεις: PFS, ποσοστό ανταπόκρισης και ποσοστό MRD αρνητικότητας με βάση διάμεση διάρκεια παρακολούθηση 15,9 μηνών. Συνολική επιβίωση με βάση διάμεση διάρκεια παρακολούθηση 28,7 μηνών

^α Σύμφωνα με την ομοφωνία της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG), όπως αξιολογήθηκε με ηλεκτρονικό αλγόριθμο

^β Εκτίμηση Kaplan-Meier

^γ Βάσει στρωματοποιημένου μοντέλου αναλογικού κινδύνου του Cox, το οποίο περιέλαβε μόνο συμβάντα PFS που εμφανίστηκαν περισσότερο από 8 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση. Λόγος κινδύνου <1 υποδεικνύει ένα πλεονέκτημα για το σκέλος του CARVYKTI. Για όλες τις στρωματοποιημένες αναλύσεις, η στρωματοποίηση βασίστηκε στην επιλογή του ερευνητή (PvD ή DPd), τη σταδιοποίηση κατά ISS (I, II, III) και τον αριθμό προηγούμενων γραμμών (1 έναντι 2 ή 3) όπως τυχαιοποιήθηκαν.

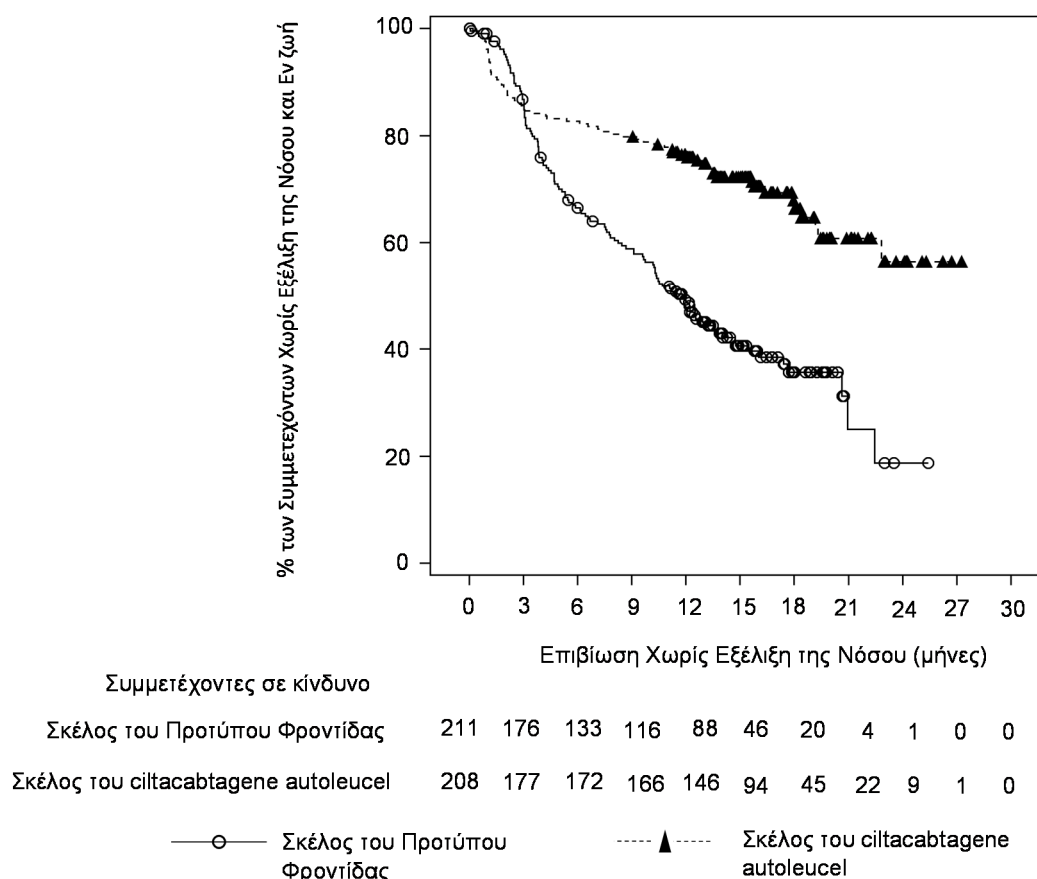
^δ Στρωματοποιημένος σταθμισμένος έλεγχος log-rank (συντελεστής στάθμισης ίσος με 0 στη στατιστική log-rank για τις πρώτες 8 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση και ίσος με 1 στη συνέχεια)

^ε Στρωματοποιημένος έλεγχος Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Squared

^{στ} Ακριβής έλεγχος Fisher

^ζ Βάσει στρωματοποιημένου μοντέλου αναλογικού κινδύνου του Cox. Λόγος κινδύνου <1 υποδεικνύει ένα πλεονέκτημα για το σκέλος του CARVYKTI.

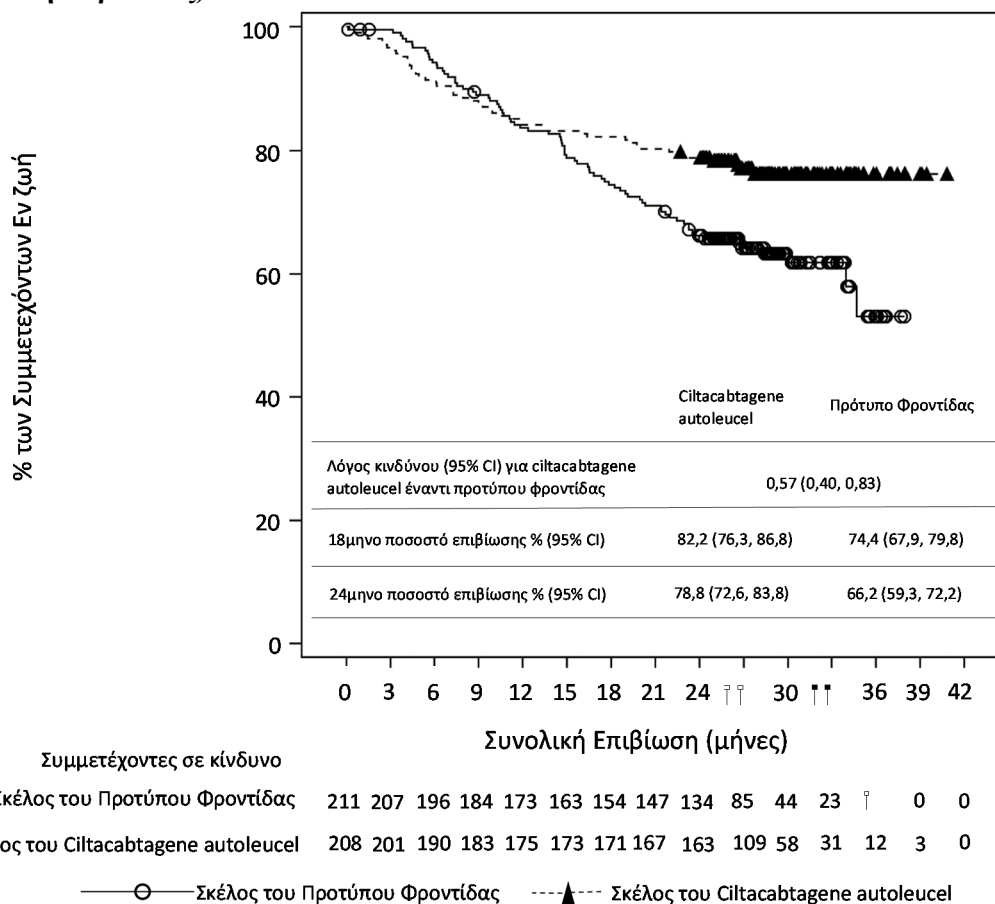
Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη Μελέτη MMY3002 (Ομάδα Ανάλυσης με Πρόθεση Θεραπείας)



Σημείωση: Η ομάδα ανάλυσης με πρόθεση θεραπείας αποτελείται από συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη.

Από τους 176 ασθενείς που έλαβαν το CARVYKTI ως θεραπεία της μελέτης, η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ήταν μη εκτιμήσιμη (95% CI: μη εκτιμήσιμο, μη εκτιμήσιμο) με ποσοστό 12μηνιαίας PFS ίσο με 89,7%. Το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 99,4% (95% CI: 96,9%, 100,0%). Το ποσοστό CR/sCR ήταν 86,4% (95% CI: 80,4%, 91,1%).

Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS στη Μελέτη MMY3002 (Ομάδα Ανάλυσης με Πρόθεση Θεραπείας)



Σημείωση: Η ομάδα ανάλυσης με πρόθεση θεραπείας αποτελείται από συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη. Συνολική επιβίωση με βάση διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 28,7 μηνών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το CARVYΚΤΙ σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο πολλαπλό μυέλωμα (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική (ΦΚ) του CARVYΚΤΙ αξιολογήθηκε σε 97 ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα στη μελέτη MMY2001 οι οποίοι έλαβαν μια εφάπαξ έγχυση του CARVYΚΤΙ στη διάμεση δόση των $0,71 \times 10^6$ CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων/kg (εύρος: $0,51 \times 10^6$ έως $0,95 \times 10^6$ κύτταρα/kg).

Μετά από μια εφάπαξ έγχυση, το CARVYΚΤΙ εμφάνισε μια αρχική φάση επέκτασης που την ακολούθησε μια ταχεία μείωση και στη συνέχεια μια πιο βραδεία μείωση. Εντούτοις, παρατηρήθηκε υψηλή διακύμανση μεταξύ των ατόμων.

Πίνακας 9: Φαρμακοκινητικές παράμετροι του CARVYΚΤΙ σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα

Παράμετρος	Συνοπτικά στατιστικά στοιχεία	N=97
C_{max} (αντίγραφα/μg γονιδιωματικού DNA)	Μέση τιμή (SD), n	48692 (27174), 97
t_{max} (ημέρα)	Διάμεση τιμή (εύρος), n	12,71 (8,73 – 329,77), 97

Πίνακας 9: Φαρμακοκινητικές παράμετροι του CARVYKTI σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα

Παράμετρος	Συνοπτικά στατιστικά στοιχεία	N=97
AUC _{0-28d} (αντίγραφα*ημέρα/μg γονιδιωματικού DNA)	Μέση τιμή (SD), n	504496 (385380), 97
AUC _{0-last} (αντίγραφα*ημέρα/μg γονιδιωματικού DNA)	Μέση τιμή (SD), n	1098030 (1387010), 97
AUC _{0-6m} (αντίγραφα*ημέρα/μg γονιδιωματικού DNA)	Μέση τιμή (SD), n	1033373 (1355394), 96
t _{1/2} (ημέρα)	Μέση τιμή (SD), n	23,5 (24,2), 42
t _{last} (ημέρα)	Διάμεση τιμή (εύρος), n	125,90 (20,04 – 702,12), 97

Μετά την κυτταρική επέκταση, η φάση της εμμονής του CARVYKTI παρατηρήθηκε για όλους τους ασθενείς. Κατά τον χρόνο της ανάλυσης (n=65), ο διάμεσος χρόνος για την επιστροφή των διαγονιδιακών επιπέδων CAR στο περιφερικό αίμα στα αρχικά επίπεδα πριν από τη χορήγηση της δόσης ήταν περίπου 100 ημέρες (εύρος: 28-365 ημέρες) μετά την έγχυση. Η φαρμακοκινητική του CARVYKTI αξιολογήθηκε σε 176 ενήλικες ασθενείς με ανθεκτικό στη λεναλιδομίδη πολλαπλό μυέλωμα στη Μελέτη MMY3002, και σε γενικές γραμμές ήταν συμβατή με εκείνη στη Μελέτη MMY2001.

Ανιχνεύσιμες εκθέσεις του μυελού των οστών στο CARVYKTI υποδεικνύουν την κατανομή του CARVYKTI από τη συστηματική κυκλοφορία στον μυελό των οστών. Παρόμοια με τα διαγονιδιακά επίπεδα στο αίμα, τα διαγονιδιακά επίπεδα στον μυελό των οστών μειώθηκαν με τον χρόνο και εμφάνισαν υψηλή διακύμανση μεταξύ των ατόμων.

Ειδικό πληθυσμοί

Η φαρμακοκινητική του CARVYKTI (C_{max} και AUC_{0-28d}) δεν επηρεάστηκε από την ηλικία (εύρος: 27-78 έτη, συμπεριλαμβανομένων ασθενών ηλικίας < 65 ετών (n=215, 64,8%), 65-75 ετών (n=105, 31,6%) και > 75 ετών (n=12, 3,6%).

Παρόμοια, η φαρμακοκινητική του CARVYKTI (C_{max} και AUC_{0-28d}) δεν επηρεάστηκε από το φύλο, το σωματικό βάρος και τη φυλή.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες νεφρικής δυσλειτουργίας για το CARVYKTI. Η C_{max} και η AUC_{0-28d} του CARVYKTI σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (60 ml/min ≤ καθαρή κρεατινίνη [CRCL] < 90 ml/min) ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (30 ml/min ≤ καθαρή κρεατινίνη < 60 ml/min) ήταν παρόμοιες με εκείνες σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CRCL ≥ 90 ml/min).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες ηπατικής δυσλειτουργίας για το CARVYKTI. Η C_{max} και η AUC_{0-28d} του CARVYKTI ήταν παρόμοιες σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία [(ολική χολερυθρίνη ≤ ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση > ULN) ή (ULN < ολική χολερυθρίνη ≤ 1,5 φορά το ULN)] και σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το CARVYKTI περιέχει τροποποιημένα ανθρώπινα T κύτταρα, και συνεπώς δεν υπάρχουν αντιπροσωπευτικές *in vitro* δοκιμασίες, *ex vivo* μοντέλα ή *in vivo* μοντέλα που να μπορούν να εξασφαλίσουν με ακρίβεια τα τοξικολογικά χαρακτηριστικά του ανθρώπινου προϊόντος. Ως εκ τούτου, δεν έχουν πραγματοποιηθεί οι συμβατικές τοξικολογικές μελέτες που χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων.

Καρκινογένεση και μεταλλαξιγένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονοτοξικότητας ή καρκινογένεσης.

Ο κίνδυνος να συμβεί ενθετική μεταλλαξιογένεση κατά τη διάρκεια της παρασκευής του CARVYKTI μετά τη μεταγωγή των αυτόλογων ανθρώπινων T κυττάρων με έναν λεντι-ικό φορέα (LV) ενσωμάτωσης εκτιμήθηκε με αξιολόγηση του μοτίβου ενσωμάτωσης του φορέα στο CARVYKTI πριν από την έγχυση. Αυτή η γονιδιωματική ανάλυση της θέσης ένθεσης πραγματοποιήθηκε στα προϊόντα του CARVYKTI από 7 δείγματα από 6 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα και από 3 δείγματα από 3 υγιείς δότες. Δεν υπήρξαν ενδείξεις για επιλεκτική ενσωμάτωση κοντά σε γονίδια ειδικού ενδιαφέροντος.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας σε ζώα με το CARVYKTI.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων του CARVYKTI στη γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Cryostor CS5 (περιέχει διμεθυλοσουλφοξείδιο)

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

9 μήνες.

Μετά την απόψυξη: το μέγιστο 2,5 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C έως 25 °C). Η έγχυση του CARVYKTI πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την απόψυξη και να ολοκληρώνεται εντός 2,5 ωρών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το CARVYKTI πρέπει να αποθηκεύεται και να μεταφέρεται στη φάση ατμών υγρού αζώτου (≤ -120 °C) και πρέπει να παραμένει κατεψυγμένο έως ότου ο ασθενής είναι έτοιμος για θεραπεία, προκειμένου να διασφαλιστεί η διαθεσιμότητα βιώσιμων κυττάρων για τη χορήγηση στον ασθενή. Το αποψυγμένο φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να ανακινηθεί, να καταψυχθεί εκ νέου ή να τοποθετηθεί στο ψυγείο.

Διατηρείτε τον σάκο έγχυσης μέσα στην κρυογονική κασέτα αλουμινίου.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την απόψυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση ή την εμφύτευση

Σάκος έγχυσης από οξικό αιθυλενοβινύλιο (EVA) με σφραγισμένο σωλήνα προσθήκης και δύο διαθέσιμες θύρες με ρύγχος (spike), που περιέχει είτε 30 ml (σάκος των 50 ml) είτε 70 ml (σάκος των 250 ml) διασποράς κυττάρων.

Κάθε σάκος έγχυσης είναι συσκευασμένος μέσα σε κρυογονική κασέτα αλουμινίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το CARVYKTI δεν πρέπει να ακτινοβολείται, καθώς η ακτινοβολήση θα μπορούσε να αδρανοποιήσει το φαρμακευτικό προϊόν.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το CARVYKTI θα πρέπει να μεταφέρεται εντός της εγκατάστασης σε κλειστούς, αδιάρρηκτους, στεγανούς περιέκτες.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το CARVYKTI θα πρέπει να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν γάντια, προστατευτικό ρουχισμό και μέσα προστασίας ματιών) για την αποφυγή της πιθανότητας μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων.

Το CARVYKTI πρέπει να παραμένει στους ≤ -120 °C ανά πάσα στιγμή, έως ότου το περιεχόμενο του σάκου να αποψυχθεί για την έγχυση.

Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση

Ο χρόνος απόψυξης του CARVYKTI και η έγχυση θα πρέπει να συντονίζονται. Ο χρόνος της έγχυσης θα πρέπει να επιβεβαιώνεται εκ των προτέρων και ο χρόνος έναρξης της απόψυξης πρέπει να προσαρμόζεται, ούτως ώστε το CARVYKTI να είναι διαθέσιμο προς έγχυση όταν ο ασθενής θα είναι έτοιμος. Αφού αποψυχθεί, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται αμέσως και η έγχυση θα πρέπει να ολοκληρώνεται εντός 2,5 ωρών.

- Πριν από την προετοιμασία του CARVYKTI, η ταυτότητα του ασθενούς θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με αντιστοίχιση της ταυτότητας του ασθενούς με τα αναγνωριστικά στοιχεία ασθενούς πάνω στην κρυογονική κασέτα του CARVYKTI και στο Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας. Ο σάκος έγχυσης του CARVYKTI δεν πρέπει να αφαιρείται από την κρυογονική κασέτα εάν οι πληροφορίες που αναγράφονται στην ειδική για τον ασθενή επισήμανση δεν αντιστοιχούν στον ασθενή για τον οποίο προορίζεται το προϊόν.
- Αφού επιβεβαιωθεί η ταυτότητα του ασθενούς, ο σάκος έγχυσης του CARVYKTI θα πρέπει να αφαιρεθεί από την κρυογονική κασέτα.
- Ο σάκος έγχυσης θα πρέπει να επιθεωρείται για τυχόν παραβιάσεις της ακεραιότητας του περιέκτη όπως για σκισίματα ή ρωγμές, πριν και μετά από την απόψυξη. Εάν ο σάκος έχει υποστεί φθορά, μη χορηγήστε και επικοινωνήστε με τη **Janssen-Cilag International NV**.

Απόψυξη

- Ο σάκος έγχυσης θα πρέπει να τοποθετείται στο εσωτερικό ενός σφραγιζόμενου πλαστικού σάκου πριν από την απόψυξη.
- Το CARVYKTI θα πρέπει να αποψύχεται στους 37 ± 2 °C με τη χρήση είτε υδατόλουτρου είτε συσκευής ξηράς απόψυξης έως ότου να μην υπάρχει ορατός πάγος μέσα στον σάκο έγχυσης. Ο συνολικός χρόνος από την έναρξη της απόψυξης έως την ολοκλήρωση της απόψυξης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 15 λεπτά.
- Ο σάκος έγχυσης θα πρέπει να αφαιρεθεί από τον σφραγιζόμενο πλαστικό σάκο και να σκουπιστεί για να στεγνώσει. Τα περιεχόμενα του σάκου έγχυσης θα πρέπει να αναμιχθούν απαλά για τη διασπορά των μαζών κυτταρικού υλικού. Εάν εξακολουθούν να υπάρχουν ορατές μάζες κυττάρων, τα περιεχόμενα του σάκου έγχυσης θα πρέπει να συνεχίσουν να αναμιγνύονται απαλά. Μικρές μάζες κυτταρικού υλικού θα πρέπει να διασπείρονται με ήπια χειροκίνητη ανάμιξη. Το CARVYKTI δεν πρέπει να υφίσταται προδιήθηση σε διαφορετικό περιέκτη, να εκπλένεται, να φυγοκεντρείται και/ή να επανεναιωρείται σε νέα μέσα πριν από την έγχυση.
- Αφού αποψυχθεί, το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να καταψυχθεί ξανά ή να τοποθετηθεί στο ψυγείο.

Χορήγηση

- Το CARVYKTI προορίζεται μόνο για εφάπαξ αυτόλογη χρήση.
- Πριν από την έγχυση και κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάρρωσης, διασφαλίστε ότι η τοσιλιζουμάμπη και ο εξοπλισμός έκτακτης ανάγκης είναι διαθέσιμα προς χρήση.
- Επιβεβαιώστε την ταυτότητα του ασθενούς με τα αναγνωριστικά στοιχεία ασθενούς πάνω στον σάκο έγχυσης του CARVYKTI και το Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας. Μην εγχείετε το CARVYKTI εάν οι πληροφορίες που αναγράφονται στην ειδική για τον ασθενή επισήμανση δεν αντιστοιχούν στον ασθενή για τον οποίο προορίζεται το προϊόν.

- Αφού αποψυχθεί, ολόκληρο το περιεχόμενο του σάκου του CARVYKTI θα πρέπει να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση εντός 2,5 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C έως 25 °C), με τη χρήση σετ έγχυσης που συμπεριλαμβάνει φίλτρο εντός της γραμμής. Η έγχυση συνήθως διαρκεί λιγότερο από 60 λεπτά.
- ΜΗ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.
- Αναμίξτε απαλά το περιεχόμενο του σάκου κατά τη διάρκεια της έγχυσης του CARVYKTI για τη διασπορά των μαζών κυττάρων.
- Μετά την έγχυση ολόκληρου του περιεχομένου του σάκου του προϊόντος, εκπλύνετε τη γραμμή χορήγησης, συμπεριλαμβανομένου του φίλτρου εντός της γραμμής, με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ώστε να διασφαλιστεί ότι έχει χορηγηθεί όλο το φαρμακευτικό προϊόν.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το ακρησιμοποιήτο φαρμακευτικό προϊόν και όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το CARVYKTI (στερεά και υγρά απόβλητα) θα πρέπει να διακινούνται και να απορρίπτονται ως δυνητικά μολυσματικά απόβλητα σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης.

Μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης

Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης, θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης. Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά τα οποία ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το CARVYKTI πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1648/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Μαΐου 2022
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11 Μαρτίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

MM/EEEE

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

Janssen Pharmaceuticals Inc.
1000 U.S. Route 202 South
Raritan, NJ, Η.Π.Α. 08869

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου

ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πρόγραμμα ελεγχόμενης διανομής και διαθεσιμότητα της τοσιλιζουμάμπης

Για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων από το CRS (συμπεριλαμβανομένης της HLH) και τη νευροτοξικότητα (συμπεριλαμβανομένου του ICANS και άλλων μορφών νευροτοξικότητας) που συσχετίζονται με τη θεραπεία με το CARVYKTI ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι τα κέντρα που διαθέτουν το CARVYKTI είναι πιστοποιημένα σύμφωνα με το συμφωνημένο πρόγραμμα ελεγχόμενης διανομής ως εξής:

- διασφαλίζοντας την άμεση, επιτόπου πρόσβαση σε μία δόση τοσιλιζουμάμπης ανά ασθενή πριν από την έγχυση του CARVYKTI. Τα κέντρα θεραπείας πρέπει να έχουν πρόσβαση σε μια επιπλέον δόση τοσιλιζουμάμπης εντός 8 ωρών από την χορήγηση κάθε προηγούμενης δόσης. Στην εξαιρετική περίπτωση που η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναφέρεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι αντί της τοσιλιζουμάμπης είναι διαθέσιμα επιτόπου κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα για τη θεραπεία του CRS.

Το CARVYKTI θα παρέχεται μόνο σε κέντρα που είναι πιστοποιημένα και μόνο εάν ο επαγγελματίας υγείας (ΕΥ) που εμπλέκεται στη θεραπεία του ασθενούς έχει ολοκληρώσει το εκπαιδευτικό πρόγραμμα για ΕΥ.

Εκπαιδευτικό πρόγραμμα: Πριν από την κυκλοφορία του CARVYKTI σε κάθε Κράτος Μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρμόδια Αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή των εκπαιδευτικών υλικών.

Εκπαιδευτικό πρόγραμμα για τους ΕΥ

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος στην αγορά του οποίου κυκλοφορεί το CARVYKTI, σε όλους τους ΕΥ που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να διαθέσουν ή να χορηγήσουν το CARVYKTI θα παρασχεθεί καθοδήγηση:

- προκειμένου να αυξηθεί η ευαισθητοποίηση για το CRS (συμπεριλαμβανομένης της HLH) και τη νευροτοξικότητα (συμπεριλαμβανομένου του ICANS και άλλων μορφών νευροτοξικότητας) και για την κατάλληλη παρακολούθηση, πρόληψη και διαχείρισή του, συμπεριλαμβανομένης της σημασίας της διαθεσιμότητας τοσιλιζουμάμπης στο κέντρο πριν από τη χορήγηση της θεραπείας στον ασθενή.
- προκειμένου να διευκολυνθεί η συμβουλευτική των ασθενών με παροχή των συναφών πληροφοριών.
- σχετικά με την αναφορά αυτών των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με το CARVYKTI.
- πριν την θεραπεία ενός ασθενή να επιβεβαιώνεται ότι τοσιλιζουμάμπη για κάθε ασθενή είναι διαθέσιμη στο κέντρο θεραπείας. Στην εξαιρετική περίπτωση που η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναφέρεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, να διασφαλίζεται ότι θα είναι διαθέσιμα επιτόπου κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα για τη θεραπεία του CRS.

Εκπαίδευση για τον χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι όλοι οι ΕΥ και το άλλο προσωπικό που εμπλέκεται στη μεταφορά, τη φύλαξη, την απόψυξη, την προετοιμασία ή τον χειρισμό του CARVYKTI θα λάβουν εκπαίδευση:

- προκειμένου να αυξηθεί η ευαισθητοποίηση για τον σημαντικό δυνητικό κίνδυνο μείωσης της βιωσιμότητας των κυττάρων λόγω ακατάλληλου χειρισμού ή προετοιμασίας του φαρμακευτικού προϊόντος.

- προκειμένου να παρασχεθεί καθοδήγηση για τις προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του CARVYKTI (π.χ. πώς ελέγχεται το φαρμακευτικό προϊόν πριν από τη χορήγηση, πώς αποψύχεται και πώς χορηγείται).

Εκπαιδευτικό πρόγραμμα για τους ασθενείς

Για να ενημερώσει τους ασθενείς και να τους εξηγήσει:

- τους κινδύνους του CRS (συμπεριλαμβανομένης της HLH) και της νευροτοξικότητας (συμπεριλαμβανομένου του ICANS και άλλων μορφών νευροτοξικότητας) που συσχετίζονται με το CARVYKTI και να αυξήσει την ευαισθητοποίηση για τα συμπτώματα που χρήζουν άμεσης ιατρικής φροντίδας.
- την ανάγκη να έχουν πάντα μαζί τους την κάρτα ειδοποίησης ασθενούς και να τη δείχνουν σε κάθε ΕΥ που τους παρέχει φροντίδα (συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων έκτακτης ανάγκης), ώστε ο ΕΥ να μπορέσει να επικοινωνήσει με τον ΕΥ που χορήγησε τη θεραπεία CAR-T.

• Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του CARVYKTI εντός του ενδεδειγμένου πληθυσμού με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μνέλωμα, ο ΚΑΚ θα υποβάλλει τα αποτελέσματα της μακροπρόθεσμης μελέτης παρακολούθησης για συμμετέχοντες οι οποίοι έλαβαν προηγουμένως θεραπεία με ciltacabtagene autoleucel.	Ιούνιος 2043
Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η μακροπρόθεσμη ασφάλεια του CARVYKTI εντός του ενδεδειγμένου πληθυσμού με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μνέλωμα, ο ΚΑΚ θα διεξάγει και θα υποβάλλει τα αποτελέσματα μίας μετεγκριτικής μελέτης παρατήρησης της ασφάλειας βασισμένη σε ένα μητρώο.	Δεκέμβριος 2042
Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η μακροπρόθεσμη ασφάλεια του CARVYKTI εντός του ενδεδειγμένου πληθυσμού με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μνέλωμα, ο ΚΑΚ θα διεξάγει και θα υποβάλλει τα αποτελέσματα μίας μετεγκριτικής μελέτης παρατήρησης της ασφάλειας βασισμένη σε δεδομένα ασθενών κυρίως από την περιοχή της ΕΕ.	Δεκέμβριος 2042

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ (ΚΡΥΟΓΟΝΙΚΗ ΚΑΣΕΤΑ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CARVYΚΤΙ $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ κύτταρα διασπορά προς έγχυση
ciltacabtagene autoleucel (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Το προϊόν αυτό περιέχει κύτταρα ανθρώπινης προέλευσης.

Αυτόλογα ανθρώπινα T κύτταρα γενετικά τροποποιημένα *ex vivo* με τη χρήση ενός λεντι-ϊικού φορέα που κωδικοποιεί έναν χιμαϊρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR) κατά του BCMA.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Cryostor CS5 (περιέχει διμεθυλοσουλφοξείδιο).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διασπορά προς έγχυση
30 ml ή 70 ml διασποράς κυττάρων ανά σάκο
Βλέπε Φύλλο πληροφοριών παρτίδας.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μην ακτινοβολείτε.
ΜΗ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.
Μην ανακινείτε.
Μην ψύχετε.
Προσδιορίστε σωστά την ταυτότητα του λήπτη για τον οποίο προορίζεται και το προϊόν.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη $\leq -120\text{ }^{\circ}\text{C}$ στη φάση των ατμών υγρού αζώτου.
Μην αποψύχετε το φαρμακευτικό προϊόν μέχρι να το χρησιμοποιήσετε.
Μην καταψύχετε εκ νέου.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Το αχρησιμοποίητο φάρμακο ή τα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σε συμμόρφωση με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό αποβλήτων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1648/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Παρτίδα:
Όνομα Ασθενούς:
Ημερομηνία γέννησης ασθενούς:
SEC:
Αναγνωριστικός κωδικός σάκου:
Αναγνωριστικός κωδικός παραγγελίας:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΣΑΚΟΣ ΕΓΧΥΣΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

CARVYΚΤΙ $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ κύτταρα διασπορά προς έγχυση
ciltacabtagene autoleucel (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)
Για ενδοφλέβια χρήση μόνο.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Παρτίδα
Όνομα Ασθενούς:
Ημερομηνία γέννησης ασθενούς:
SEC:
Αναγνωριστικός κωδικός σάκου:
Αναγνωριστικός κωδικός παραγγελίας:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

30 ml ή 70 ml διασποράς κυττάρων ανά σάκο
Βλέπε Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας.

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Για αυτόλογη χρήση μόνο.
Επαληθεύστε τον Αναγνωριστικό κωδικό ασθενούς

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΦΥΛΛΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΕΣΩΚΛΕΙΕΤΑΙ ΣΕ ΚΑΘΕ ΑΠΟΣΤΟΛΗ ΠΡΟΟΡΙΖΟΜΕΝΗ ΓΙΑ ΕΝΑΝ ΑΣΘΕΝΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CARVYΚΤΙ $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ κύτταρα διασπορά προς έγχυση
ciltacabtagene autoleucel (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Αυτόλογα ανθρώπινα T κύτταρα γενετικά τροποποιημένα *ex vivo* με τη χρήση ενός λεντι-ϊικού φορέα που κωδικοποιεί έναν χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR) κατά του BCMA.
Αυτό το φάρμακο περιέχει κύτταρα ανθρώπινης προέλευσης.

3. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ, ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

	Αναγνωριστικό σάκου	Βάρος Ασθενούς (kg)	Συνολικός Όγκος (ml)	Δόση προϊόντος ανά σάκο

Μία κρυογονική κασέτα αλουμινίου που περιέχει έναν ξεχωριστά συσκευασμένο, στείρο σάκο έγχυσης.

Η δόση στόχος είναι $0,75 \times 10^6$ CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα/kg σωματικού βάρους (δεν υπερβαίνει τα 1×10^8 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα).

Ασθενείς 100 kg και κάτω: $0,5 - 1 \times 10^6$ CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα/kg σωματικού βάρους.
Ασθενείς άνω των 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^8$ CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα (δεν βασίζεται στο σωματικό βάρος).

4. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση.

5. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΦΥΛΑΣΣΕΤΕ ΑΥΤΟ ΤΟ ΕΓΓΡΑΦΟ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟ ΕΧΕΤΕ ΔΙΑΘΕΣΙΜΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ CARVYΚΤΙ

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

Μην ακτινοβολείτε.

ΜΗ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.

Μην ανακινείτε.

Μην ψύχετε.

Προσδιορίστε σωστά την ταυτότητα του λήπτη για τον οποίο προορίζεται και το προϊόν.

6. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη ($\leq -120\text{ }^{\circ}\text{C}$). Διατηρήστε τον σάκο έγχυσης μέσα στην κρυογονική κασέτα αλουμινίου μέχρι να είστε έτοιμοι για την απόψυξη και τη χορήγηση. Τοποθετήστε τον σάκο έγχυσης στο εσωτερικό ενός σφραγιζόμενου πλαστικού σάκου πριν από την απόψυξη. Μην αποσφραγίζετε τον σάκο παρά μόνο μετά την απόψυξη. Αφού αποψυχθεί, μην καταψύχετε εκ νέου.

7. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Παρασκευάστηκε από:	
Ημερομηνία παραγωγής:	
Ημερομηνία λήξης:	ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ

8. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Το αχρησιμοποίητο φάρμακο ή τα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σε συμμόρφωση με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό αποβλήτων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

9. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΣΘΕΝΗ

Παρτίδα:

Όνομα Ασθενούς:

Ημερομηνία γέννησης ασθενούς:

SEC:

Αναγνωριστικός κωδικός παραγγελίας:

10. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

11. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1648/001

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ κύτταρα διασπορά προς έγχυση ciltacabtagene autoleucl (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος θα σας δώσει μια Κάρτα Ειδοποίησης Ασθενούς που περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας σχετικά με τη θεραπεία με το CARVYKTI. Διαβάστε την προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες που υπάρχουν σε αυτήν.
- Να φέρετε πάντα μαζί σας την Κάρτα Ειδοποίησης Ασθενούς και να την επιδεικνύετε πάντα σε κάθε γιατρό ή νοσοκόμο που σας παρακολουθεί ή εάν επισκεφθείτε το νοσοκομείο.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το CARVYKTI και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το CARVYKTI
3. Πώς χορηγείται το CARVYKTI
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το CARVYKTI
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το CARVYKTI και ποια είναι η χρήση του

- Το CARVYKTI είναι ένας τύπος φαρμάκου που ονομάζεται «γενετικά τροποποιημένη κυτταρική θεραπεία» και παράγεται ειδικά για εσάς από τα δικά σας λευκά αιμοσφαίρια, τα οποία ονομάζονται T κύτταρα.
- Το CARVYKTI χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μια μορφή καρκίνου του μυελού των οστών που ονομάζεται πολλαπλό μυέλωμα. Χορηγείται όταν τουλάχιστον μία άλλη θεραπεία δεν είχε αποτέλεσμα.

Πώς δρα το CARVYKTI

- Τα λευκά αιμοσφαίρια που λαμβάνονται από το αίμα σας τροποποιούνται στο εργαστήριο ώστε να εισαχθεί σε αυτά ένα γονίδιο που τους επιτρέπει να παράγουν μια πρωτεΐνη, η οποία ονομάζεται χημειοκίνησης υποδοχέας (CAR).
- Ο CAR μπορεί να προσδεθεί σε μια ειδική πρωτεΐνη στην επιφάνεια των μυελωματικών κυττάρων, επιτρέποντας στα λευκά αιμοσφαίριά σας να αναγνωρίζουν τα μυελωματικά κύτταρα και να τους επιτίθενται.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το CARVYKTI

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το CARVYKTI

- σε περίπτωση αλλεργίας σε οποιοδήποτε από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

- σε περίπτωση αλλεργίας σε οποιοδήποτε από τα συστατικά των φαρμάκων που θα σας χορηγηθούν για τη μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα σας (λεμφολυτική θεραπεία) πριν από τη θεραπεία με το CARVYKTI (βλέπε επίσης την παράγραφο 3, Πώς χορηγείται το CARVYKTI).

Εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε αλλεργία, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το CARVYKTI εάν:

- έχετε ή είχατε στο παρελθόν προβλήματα με το νευρικό σας σύστημα - όπως σπασμούς, εγκεφαλικό επεισόδιο, νέα εμφάνιση ή επιδείνωση απώλειας μνήμης
- έχετε οποιαδήποτε προβλήματα με τους πνεύμονες, την καρδιά ή την αρτηριακή σας πίεση (χαμηλή ή αυξημένη)
- έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα
- έχετε σημεία ή συμπτώματα νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή. Αυτό συμβαίνει όταν τα μεταμοσχευμένα κύτταρα επιτίθενται στο σώμα σας, προκαλώντας συμπτώματα όπως εξάνθημα, ναυτία, έμετο, διάρροια και αίμα στα κόπρανα.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή δεν είστε βέβαιοι), απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το CARVYKTI.

Εξετάσεις και έλεγχοι

Πριν σας χορηγηθεί το CARVYKTI, ο γιατρός σας:

- θα ελέγξει τα επίπεδα των αιμοσφαιρίων στο αίμα σας
- θα ελέγξει τους πνεύμονες, την καρδιά και την αρτηριακή σας πίεση
- θα αναζητήσει σημεία λοίμωξης - μια λοίμωξη θα αντιμετωπιστεί πριν πάρετε το CARVYKTI
- θα ελέγξει αν ο καρκίνος σας επιδεινώνεται
- θα ελέγξει για ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C ή λοίμωξη HIV
- θα ελέγξει αν υποβλήθηκατε σε εμβολιασμό εντός των τελευταίων 6 εβδομάδων ή σχεδιάζετε να υποβληθείτε μέσα στους επόμενους λίγους μήνες.

Μετά τη θεραπεία με το CARVYKTI ο γιατρός σας:

- θα ελέγχει τακτικά το αίμα σας, επειδή ο αριθμός των αιμοσφαιρίων και των άλλων συστατικών του αίματός σας μπορεί να μειωθεί.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν έχετε πυρετό, ρίγη ή οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα λοίμωξης, αισθάνεστε κουρασμένοι ή έχετε μελανιές ή αιμορραγία.

Προσέξτε για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Υπάρχουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, για τις οποίες πρέπει να ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας και μπορεί να χρειαστεί να λάβετε αμέσως ιατρική φροντίδα. Βλ. παράγραφο 4 υπό τον τίτλο «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες».

Παιδιά και έφηβοι

Το CARVYKTI δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα και δεν είναι γνωστό εάν είναι ασφαλές και αποτελεσματικό.

Άλλα φάρμακα και CARVYKTI

Πριν σας χορηγηθεί το CARVYKTI, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε:

- φάρμακα που εξασθενούν το ανοσοποιητικό σας σύστημα όπως τα κορτικοστεροειδή.
- Αυτά τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν την επίδραση του CARVYKTI.

Εμβόλια και CARVYKTI

Δεν πρέπει να σας χορηγηθούν ορισμένα εμβόλια που ονομάζονται ζώντα εμβόλια:

- μέσα στις 6 εβδομάδες πριν σας χορηγηθεί ο σύντομος κύκλος χημειοθεραπείας (που ονομάζεται λεμφολυτική χημειοθεραπεία) ώστε να προετοιμαστεί ο οργανισμός σας για τα κύτταρα του CARVYKTI.
- μετά τη θεραπεία με το CARVYKTI, για όσο διάστημα το ανοσοποιητικό σας σύστημα αναρρώνει.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρειάζεται να κάνετε οποιοδήποτε εμβόλιο.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

- Αυτό συμβαίνει επειδή οι επιδράσεις του CARVYKTI στις έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες δεν είναι γνωστές.
- Το CARVYKTI μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας ή το παιδί σας που θηλάζει.

Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος μετά τη θεραπεία με το CARVYKTI, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Θα χρειαστεί να υποβληθείτε σε τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας. Το CARVYKTI θα πρέπει να χορηγηθεί μόνο εάν τα αποτελέσματα δείξουν ότι δεν είστε έγκυος.

Εάν έχετε λάβει θεραπεία με CARVYKTI, θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας τυχόν σχέδια για μελλοντικές εγκυμοσύνες.

Οδήγηση και χειρισμός εργαλείων ή μηχανημάτων

Το CARVYKTI μπορεί να επηρεάσει σοβαρά την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα, προκαλώντας ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να σας κάνουν:

- να αισθανθείτε κούραση
- να έχετε προβλήματα ισορροπίας και συντονισμού
- να αισθάνεστε σύγχυση, αδυναμία ή ζάλη.

Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα μέχρι να περάσουν τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά τη λήψη του CARVYKTI καθώς και εάν επιστρέψουν αυτά τα συμπτώματα.

Το CARVYKTI περιέχει διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) και καναμυκίνη

Το φάρμακο αυτό περιέχει DMSO (μια ουσία που χρησιμοποιείται για τη συντήρηση κατεψυγμένων κυττάρων) και ενδέχεται να περιέχει ίχνη καναμυκίνης (ένα αμινογλυκοσιδικό αντιβιοτικό), που και τα δύο μπορούν μερικές φορές να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για τυχόν σημεία μιας πιθανής αλλεργικής αντίδρασης.

3. Πώς χορηγείται το CARVYKTI

Το CARVYKTI θα σας χορηγείται πάντοτε από έναν επαγγελματία υγείας σε πιστοποιημένο κέντρο θεραπείας.

Παρασκευή του CARVYKTI από τα δικά σας αιμοκύτταρα

Το CARVYKTI παρασκευάζεται από τα δικά σας λευκά αιμοσφαίρια. Τα αιμοκύτταρά σας θα συλλεχθούν από εσάς για την προετοιμασία του φαρμάκου σας.

- Ο γιατρός σας θα συλλέξει λίγο από το αίμα σας χρησιμοποιώντας έναν καθετήρα (σωλήνα) τοποθετημένο στη φλέβα σας.
- Μερικά από τα λευκά σας αιμοσφαίρια διαχωρίζονται από το αίμα σας, ενώ το υπόλοιπο αίμα σας επιστρέφει στη φλέβα σας. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται «λευκαφαίρεση».
- Η διαδικασία μπορεί να διαρκέσει 3 έως 6 ώρες και ενδέχεται να χρειαστεί να επαναληφθεί.
- Τα λευκά σας αιμοσφαίρια στέλνονται στο κέντρο παρασκευής όπου τροποποιούνται για την παρασκευή του CARVYKTI. Η διαδικασία αυτή διαρκεί περίπου 4 εβδομάδες.

- Ενώ παρασκευάζεται το CARVYKTI μπορεί να λάβετε άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος. Αυτό γίνεται ώστε να μην επιδεινωθεί.

Φάρμακα που χορηγούνται πριν από τη θεραπεία με το CARVYKTI

Μερικές ημέρες πριν – θα σας χορηγηθεί μια θεραπεία που ονομάζεται «λεμφολυτική θεραπεία», ώστε να προετοιμαστεί ο οργανισμός σας για να λάβει το CARVYKTI. Αυτή η θεραπεία μειώνει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα σας, ώστε τα γενετικά τροποποιημένα λευκά αιμοσφαίρια στο CARVYKTI να μπορούν να αυξηθούν σε αριθμό όταν επιστρέψουν στο σώμα σας.

30 έως 60 λεπτά πριν – μπορεί να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν:

- Αντιισταμινικά φάρμακα για μια αλλεργική αντίδραση - όπως διφαινυδραμίνη
- φάρμακα για τον πυρετό - όπως παρακεταμόλη.

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα ελέγξει προσεκτικά ότι η θεραπεία με το CARVYKTI που σας χορηγείται προέρχεται από τα δικά σας λευκά αιμοσφαίρια.

Πώς σας χορηγείται το CARVYKTI

Το CARVYKTI είναι μια εφάπαξ θεραπεία. Δεν θα σας χορηγηθεί ξανά.

- Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας χορηγήσει το CARVYKTI με ενστάλαξη μέσα στη φλέβα σας. Αυτό ονομάζεται «ενδοφλέβια έγχυση» και συνήθως διαρκεί λιγότερο από 60 λεπτά. Το CARVYKTI είναι η γενετικά τροποποιημένη εκδοχή των δικών σας λευκών αιμοσφαιρίων.

- Ο επαγγελματίας υγείας σας που χειρίζεται το CARVYKTI θα λάβει τις κατάλληλες προφυλάξεις για να αποτρέψει το ενδεχόμενο μετάδοσης μολυσματικών ασθενειών.
- Επίσης θα ακολουθήσει τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για να καθαρίσει ή να απορρίψει κάθε υλικό που έχει έρθει σε επαφή με το CARVYKTI.

Αφού σας χορηγηθεί το CARVYKTI

- Προγραμματίστε να μείνετε κοντά στο νοσοκομείο όπου υποβλήθήκατε σε θεραπεία για τουλάχιστον 4 εβδομάδες αφού σας χορηγηθεί το CARVYKTI.
 - Θα χρειαστεί να επιστρέψετε στο νοσοκομείο καθημερινά για τουλάχιστον 14 ημέρες αφού σας χορηγηθεί το CARVYKTI. Αυτό γίνεται για να μπορεί ο γιατρός σας να ελέγξει αν η θεραπεία σας έχει αποτέλεσμα και να σας υποβάλει σε θεραπεία εάν έχετε ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν εμφανίσετε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, μπορεί να χρειαστεί να παραμείνετε στο νοσοκομείο μέχρι να τεθούν υπό έλεγχο οι ανεπιθύμητες ενέργειές σας και να είναι ασφαλές να φύγετε.
 - Εάν παραλείψετε κάποιο ραντεβού, καλέστε τον γιατρό σας ή το πιστοποιημένο κέντρο θεραπείας το συντομότερο δυνατό για να κλείσετε νέο ραντεβού.
- Θα σας ζητηθεί να ενταχθείτε σε ένα μητρώο για τουλάχιστον 15 έτη, προκειμένου να παρακολουθείται η υγεία σας και να γίνουν καλύτερα κατανοητά τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα του CARVYKTI.
- Η παρουσία του CARVYKTI στο αίμα σας μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ορισμένες εμπορικές δοκιμασίες εντοπισμού του HIV να δώσουν λανθασμένα θετικό αποτέλεσμα για HIV, παρόλο που μπορεί να είστε HIV-αρνητικός.
- Μη δωρίζετε αίμα, όργανα, ιστούς ή κύτταρα για μεταμοσχεύσεις αφού λάβετε το CARVYKTI.

4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το CARVYKTI μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορεί να είναι σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Λάβετε άμεσα ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να είναι βαριάς μορφής και να αποβούν θανατηφόρες.

- Μια σοβαρή ανοσολογική αντίδραση γνωστή ως «σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών» (CRS), που μερικά σημεία της περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- ρίγη, πυρετός (38 °C και άνω).
- γρήγορος καρδιακός ρυθμός, δυσκολία στην αναπνοή,
- χαμηλή αρτηριακή πίεση που μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε ζάλη ή σκοτοδίνη.

- Επιδράσεις στο νευρικό σας σύστημα, τα συμπτώματα των οποίων μπορεί να εμφανιστούν ημέρες ή εβδομάδες αφού λάβετε την έγχυση, και μπορεί αρχικά να είναι ανεπαίσθητες. Ορισμένα από αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι σημεία μιας σοβαρής ανοσολογικής αντίδρασης που ονομάζεται «σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα» (ICANS) ή μπορεί να είναι σημεία και συμπτώματα παρκινσονισμού:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- αίσθημα σύγχυσης,
- μικρότερη εγρήγορση, αποπροσανατολισμός, αίσθημα άγχους, απώλεια μνήμης,
- δυσκολία στην ομιλία ή συγκεχυμένη ομιλία,
- πιο αργές κινήσεις, αλλαγές στον γραφικό χαρακτήρα

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- απώλεια συντονισμού, που επηρεάζει την κίνηση και την ισορροπία,
- δυσκολία στην ανάγνωση, το γράψιμο και την κατανόηση των λέξεων,
- μεταβολές προσωπικότητας, που μπορεί να περιλαμβάνουν μειωμένη ομιλητικότητα, αδιαφορία για δραστηριότητες και μειωμένη έκφραση προσώπου

- Το CARVYKTI μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο των απειλητικών για τη ζωή λοιμώξεων οι οποίες ενδέχεται να οδηγήσουν στον θάνατο.

Εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες, λάβετε άμεσα ιατρική βοήθεια.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- λοίμωξη στη μύτη, τα ιγμόρεια ή τον λαιμό (κρυολόγημα)
- βακτηριακή λοίμωξη
- βήχας, αίσθημα δύσπνοιας
- πνευμονία (λοίμωξη των πνευμόνων)
- ιογενής λοίμωξη
- πονοκέφαλος
- προβλήματα ύπνου
- πόνος, συμπεριλαμβανομένου πόνου στους μύς και στις αρθρώσεις
- πρήξιμο που οφείλεται σε συσσώρευση υγρού στο σώμα
- αίσθημα έντονης κόπωσης
- ναυτία (τάση προς έμετο), μειωμένη όρεξη, δυσκοιλιότητα, έμετος, διάρροια
- προβλήματα με την κίνηση, συμπεριλαμβανομένων μυϊκών σπασμών, μυϊκού σφιξίματος
- νευρική βλάβη που μπορεί να προκαλέσει μυρμηκίαση, μούδιασμα, πόνο ή απώλεια της αίσθησης του πόνου

- χαμηλά επίπεδα των αντισωμάτων που ονομάζονται ανοσοσφαιρίνες στο αίμα – το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε λοιμώξεις
- χαμηλό επίπεδο οξυγόνου στο αίμα που προκαλεί δύσπνοια, βήχα, πονοκέφαλο και σύγχυση
- αυξημένη αρτηριακή πίεση
- απώλεια αίματος που μπορεί να είναι βαριάς μορφής, η οποία ονομάζεται «αιμορραγία»
- μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος που δείχνουν:
 - χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (συμπεριλαμβανομένων των ουδετερόφιλων και των λεμφοκυττάρων)
 - χαμηλά επίπεδα «αιμοπεταλίων» (κύτταρα που βοηθούν στην πήξη του αίματος) και ερυθρών αιμοσφαιρίων
 - χαμηλά επίπεδα ασβεστίου, νατρίου, καλίου, μαγνησίου, φωσφορικών στο αίμα
 - χαμηλά επίπεδα «λευκωματίνης», ενός τύπου πρωτεΐνης στο αίμα
 - προβλήματα με την πήξη του αίματος
 - αυξημένα επίπεδα μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται «φερριτίνη» στο αίμα
 - αυξημένα επίπεδα στο αίμα των ενζύμων που ονομάζονται «γ-γλουταμυλτρανσφεράση» και «τρανσαμινάσες»

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλα), που μπορεί να συνοδεύεται από λοίμωξη και πυρετό
- γαστρεντερίτιδα (στομάχι και έντερο με φλεγμονή)
- πόνος στο στομάχι
- λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος
- μυκητιασική λοίμωξη
- αυξημένος αριθμός ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοκύτταρα)
- βαριάς μορφής λοίμωξη σε ολόκληρο το σώμα (σηψαιμία)
- νεφρική ανεπάρκεια
- μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
- σοβαρή ανοσολογική αντίδραση που αφορά τα αιμοκύτταρα – μπορεί να οδηγήσει σε διόγκωση του ήπατος και του σπλήνα και ονομάζεται «αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση».
- σοβαρή πάθηση, στην οποία υγρό διαρρέει από τα αιμοφόρα αγγεία και εισέρχεται στους ιστούς του σώματος, που ονομάζεται «σύνδρομο αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων»
- αυξημένα επίπεδα στο αίμα του ενζύμου που ονομάζεται «αλκαλική φωσφατάση»
- τρόμος των μυών
- ήπια μυϊκή αδυναμία που οφείλεται σε βλάβη των νεύρων
- βαριάς μορφής σύγχυση
- μούδιασμα προσώπου, δυσκολία στην κίνηση των μυών του προσώπου και των ματιών
- υψηλό επίπεδο «χολερυθρίνης» στο αίμα
- θρόμβος αίματος
- δερματικό εξάνθημα
- υψηλό επίπεδο μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται «C-αντιδρώσα πρωτεΐνη» στο αίμα, κάτι που μπορεί να αποτελεί ένδειξη λοίμωξης ή φλεγμονής

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα):

- μυρμηκίαση, μούδιασμα και πόνος στις παλάμες και τα πόδια, δυσκολία στο περπάτημα, αδυναμία στα χέρια και/ή στα πόδια, και δυσκολία στην αναπνοή

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν παραπάνω. Μην προσπαθήσετε να θεραπεύσετε μόνοι σας τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού

συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το CARVYKTI

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα του περιέκτη και στον σάκο έγχυσης μετά τη «ΛΗΞΗ/EXP».

Φυλάσσετε στην κατάψυξη στη φάση των ατμών του υγρού αζώτου ($\leq -120\text{ }^{\circ}\text{C}$) μέχρι να αποψυχθεί για χρήση.

Μην καταψύχετε εκ νέου.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το CARVYKTI

Η δραστική ουσία είναι το ciltacabtagene autoleucl.

Κάθε σάκος έγχυσης του CARVYKTI περιέχει διασπορά κυττάρων ciltacabtagene autoleucl που περιέχει $3,2 \times 10^6$ έως 1×10^8 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα αιωρούμενα σε κρυσταλλικό διάλυμα.

Ένας σάκος έγχυσης περιέχει 30 ml ή 70 ml διασποράς προς έγχυση.

Τα άλλα συστατικά είναι ένα διάλυμα (Cryostor CS5) που χρησιμοποιείται για τη συντήρηση κατεψυγμένων κυττάρων (βλέπε παράγραφο 2, το CARVYKTI περιέχει διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) και καναμυκίνη).

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένα ανθρώπινα κύτταρα.

Εμφάνιση του CARVYKTI και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το CARVYKTI είναι μια άχρωμη προς λευκή, συμπεριλαμβανομένων αποχρώσεων του λευκού, του κίτρινου και του ροζ, διασπορά κυττάρων προς έγχυση όγκου 30 ml ή 70 ml, που παρέχεται σε σάκο έγχυσης των 50 ml ή των 250 ml αντίστοιχα, ξεχωριστά συσκευασμένο σε μία κρυσταλλική κασέτα αλουμινίου.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Βέλγιο

Παρασκευαστής

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Το CARVYKTI δεν πρέπει να ακτινοβολείται, επειδή η ακτινοβολή θα μπορούσε να αδρανοποιήσει το φαρμακευτικό προϊόν.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το CARVYKTI θα πρέπει να μεταφέρεται εντός της εγκατάστασης σε κλειστούς, αδιάρρηκτους, στεγανούς περιέκτες.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το CARVYKTI θα πρέπει να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν γάντια, προστατευτικό ρουχισμό και μέσα προστασίας ματιών) για την αποφυγή της μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων.

Το CARVYKTI πρέπει να παραμένει στους ≤ -120 °C ανά πάσα στιγμή, έως ότου το περιεχόμενο του σάκου να αποψυχθεί για την έγχυση.

Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση

Ο χρόνος απόψυξης του CARVYKTI και η έγχυση θα πρέπει να συντονίζονται. Ο χρόνος της έγχυσης θα πρέπει να επιβεβαιώνεται εκ των προτέρων και ο χρόνος έναρξης της απόψυξης πρέπει να προσαρμόζεται, ούτως ώστε το CARVYKTI να είναι διαθέσιμο προς έγχυση όταν ο ασθενής θα είναι έτοιμος. Αφού αποψυχθεί, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται αμέσως και η έγχυση θα πρέπει να ολοκληρώνεται εντός 2,5 ωρών.

- Πριν από την προετοιμασία του CARVYKTI, η ταυτότητα του ασθενούς θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με αντιστοίχιση της ταυτότητας του ασθενούς με τα αναγνωριστικά στοιχεία ασθενούς πάνω στην κρυογονική κασέτα του CARVYKTI και στο Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας. Ο σάκος έγχυσης του CARVYKTI δεν πρέπει να αφαιρείται από την κρυογονική κασέτα εάν οι πληροφορίες που αναγράφονται στην ειδική για τον ασθενή επισήμανση δεν αντιστοιχούν στον ασθενή για τον οποίο προορίζεται το προϊόν.

- Αφού επιβεβαιωθεί η ταυτότητα του ασθενούς, ο σάκος έγχυσης του CARVYKTI θα πρέπει να αφαιρεθεί από την κρυογονική κασέτα.
- Ο σάκος έγχυσης θα πρέπει να επιθεωρείται για τυχόν παραβιάσεις της ακεραιότητας του περιέκτη όπως για σκισίματα ή ρωγμές, πριν και μετά από την απόψυξη. Εάν ο σάκος έχει υποστεί φθορά, μη χορηγείτε και επικοινωνήστε με τη **Janssen-Cilag International NV**.

Απόψυξη

- Ο σάκος έγχυσης θα πρέπει να τοποθετείται στο εσωτερικό ενός σφραγιζόμενου πλαστικού σάκου πριν από την απόψυξη.
- Το CARVYKTI θα πρέπει να αποψύχεται στους $37\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ με τη χρήση είτε υδατόλουτρου είτε συσκευής ξηράς απόψυξης έως ότου να μην υπάρχει ορατός πάγος μέσα στον σάκο έγχυσης. Ο συνολικός χρόνος από την έναρξη της απόψυξης έως την ολοκλήρωση της απόψυξης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 15 λεπτά.
- Ο σάκος έγχυσης θα πρέπει να αφαιρεθεί από τον σφραγιζόμενο πλαστικό σάκο και να σκουπιστεί για να στεγνώσει. Τα περιεχόμενα του σάκου έγχυσης θα πρέπει να αναμιχθούν απαλά για τη διασπορά των μαζών κυτταρικού υλικού. Εάν εξακολουθούν να υπάρχουν ορατές μάζες κυττάρων, τα περιεχόμενα του σάκου έγχυσης θα πρέπει να συνεχίσουν να αναμιγνύονται απαλά. Μικρές μάζες κυτταρικού υλικού θα πρέπει να διασπείρονται με ήπια χειροκίνητη ανάμιξη. Το CARVYKTI δεν πρέπει να υφίσταται προδιήθηση σε διαφορετικό περιέκτη, να εκπλύνεται, να φυγοκεντρείται και/ή να επανεναιωρείται σε νέα μέσα πριν από την έγχυση.
- Αφού αποψυχθεί, το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να καταψυχθεί ξανά ή να τοποθετηθεί στο ψυγείο.

Χορήγηση

- Το CARVYKTI προορίζεται μόνο για εφάπαξ αυτόλογη χρήση.
- Πριν από την έγχυση και κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάρρωσης, διασφαλίστε ότι η τοσιλιζουμάμπη και ο εξοπλισμός έκτακτης ανάγκης είναι διαθέσιμα προς χρήση. Στην εξαιρετική περίπτωση που η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναφέρεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, διασφαλίστε ότι κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα για τη θεραπεία του CRS αντί της τοσιλιζουμάμπης είναι διαθέσιμα επιτόπου.
- Επιβεβαιώστε την ταυτότητα του ασθενούς με τα αναγνωριστικά στοιχεία ασθενούς πάνω στον σάκο έγχυσης του CARVYKTI και το Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας. Μην εγγέετε το CARVYKTI εάν οι πληροφορίες που αναγράφονται στην ειδική για τον ασθενή επισήμανση δεν αντιστοιχούν στον ασθενή για τον οποίο προορίζεται το προϊόν.
- Αφού αποψυχθεί, ολόκληρο το περιεχόμενο του σάκου του CARVYKTI θα πρέπει να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση εντός 2,5 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ έως $25\text{ }^{\circ}\text{C}$), με τη χρήση σετ έγχυσης που συμπεριλαμβάνει φίλτρο εντός της γραμμής. Η έγχυση συνήθως διαρκεί λιγότερο από 60 λεπτά.
- ΜΗ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.
- Αναμίξτε απαλά το περιεχόμενο του σάκου κατά τη διάρκεια της έγχυσης του CARVYKTI για τη διασπορά των μαζών κυττάρων.
- Μετά την έγχυση ολόκληρου του περιεχομένου του σάκου του προϊόντος, εκπλύνετε τη γραμμή χορήγησης, συμπεριλαμβανομένου του φίλτρου εντός της γραμμής, με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9%), ώστε να διασφαλιστεί ότι έχει χορηγηθεί όλο το φαρμακευτικό προϊόν.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν και όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το CARVYKTI (στερεά και υγρά απόβλητα) θα πρέπει να διακινούνται και να απορρίπτονται ως δυνητικά μολυσματικά απόβλητα σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης.

Μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης

Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης, θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες χειρισμού υλικού ανθρώπινης προέλευσης. Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά που ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το CARVYKTI πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΑΙΤΗΜΑ ΓΙΑ ΕΝΟΣ ΕΤΟΥΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΕΜΠΟΡΙΑΣ
ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:

- **ενός έτους προστασία εμπορίας**

Η CHMP επανεξέτασε τα δεδομένα που υπέβαλε ο κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας, λαμβάνοντας υπόψη τις διατάξεις του άρθρου 14 παράγραφος 11 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και εκτιμά ότι η νέα θεραπευτική ένδειξη επιφέρει σημαντικό κλινικό όφελος συγκριτικά με τις υφιστάμενες θεραπείες, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.