

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CARVYKTI  $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$  solua infuusioneste, dispersio

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### 2.1 Yleiskuvaus

CARVYKTI (siltakabtageniautoleuseeli) on muuntogeeninen autologinen solupohjainen valmiste. Se sisältää T-soluja, jotka on transdusoitu *ex vivo* käyttäen replikaatiokyvyttöä lentivirusvektoria, joka koodaa B-solujen kypsyminenantigeenia (BCMA) tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (chimeric antigen receptor, CAR). Tämä reseptori koostuu kahdesta yhden domeenin vasta-aineesta, johon on liitetty kostimulatorinen 4-1BB-domeeni ja signaloiva CD3-zeeta-domeeni.

### 2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Jokainen potilaskohtainen CARVYKTI-infuusiopussi sisältää siltakabtageniautoleuseelia, jossa on tietty eräkohtainen pitoisuus autologisia, geneettisen muuntelun vuoksi kimeeristä anti-BCMA-antigeenireseptoria ilmentäviä T-soluja (CAR-positiivisia, elinkykyisiä T-soluja) (ks. kohta 4.2). Lääkevalmiste on pakattu yhteen infuusiopussiin, jonka sisältämässä infuusionesteessä, soludispersiossa, on  $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$  CAR-positiivista elinkykyistä T-solua suspendoituna pakastusliuokseen.

Infuusiopussi sisältää 30 ml tai 70 ml infuusionestettä, dispersiota.

Solukoostumus ja solujen lopullinen määrä ovat riippuvaisia potilaan painosta, ja määrä vaihtelee yksilöllisen potilaskohtaisen erän mukaan. Valmisteessa voi olla T-solujen lisäksi luonnollisia tappajasoluja (NK-soluja).

Lääkevalmisteen määrälliset tiedot, mukaan lukien elinkykyisten solujen kokonaispitoisuus, dispersiotilavuus ja CAR+-solujen kokonaismäärä infuusiopussia kohden sekä toimitettu annos mainitaan eräselosteessa (Lot Information Sheet, LIS), joka on CARVYKTI-valmisteen kuljetuksessa käytetyssä pakastussäiliössä.

#### Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi CARVYKTI-annos sisältää 0,05 ml dimetyylisulfoksidia (DMSO) per ml ja kanamysiini jäämiä (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, dispersio

Väritön tai valkoinen (käsittää myös valkoisen, keltaisen ja pinkin vivahteet) dispersio.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

CARVYKTI on tarkoitettu uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuisille, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa ja proteasomin estäjää, joilla sairauden on todettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana ja joiden sairaus ei ole reagoinut lenalidomidiin.

### 4.2 Annostus ja antotapa

CARVYKTI on annettava pätevässä hoitokeskuksessa.

Hoito pitää aloittaa sellaisen hematologisten syöpien hoidosta kokemusta omaavan terveydenhoidon ammattilaisen ohjauksessa ja valvonnassa, joka on saanut koulutuksen CARVYKTI-valmisteen antamiseen ja sillä hoidettujen potilaiden hoitamiseen.

Pätevässä hoitokeskuksessa on ennen infuusiota oltava käytettävissä ainakin yksi annos tosilitsumabia sytokiinioreyhtymän varalta, ja lisäannos on oltava saatavilla aina 8 tunnin kuluessa edellisestä annoksesta (ks. kohta 4.4). Poikkeuksellisessa tilanteessa, jossa tosilitsumabia ei ole Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön vuoksi saatavissa, tosilitsumabin sijaan on ennen infuusiota oltava käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia menetelmiä sytokiinioreyhtymän hoitoon.

Ensihoitovälineistön on oltava saatavilla ennen infuusiota ja toipumisjakson aikana.

#### Annostus

CARVYKTI on tarkoitettu autologiseen käyttöön (ks. kohta 4.4).

Hoito koostuu yhdestä infuusioannoksesta. Yksi annos on CAR-positiivisia, elinkykyisiä T-soluja sisältävä dispersio, joka on yhdessä infuusioannoksessa.

Tavoiteannos on  $0,75 \times 10^6$  CAR-positiivista elinkykyistä T-solua painokiloa (kg) kohden (enintään  $1 \times 10^8$  CAR-positiivista elinkykyistä T-solua).

Enintään 100 kg:n painoiset potilaat:  $0,5-1 \times 10^6$  CAR-positiivista elinkykyistä T-solua painokiloa (kg) kohden.

Yli 100 kg:n painoiset potilaat:  $0,5-1 \times 10^8$  CAR-positiivista elinkykyistä T-solua (annostus ei perustu painoon).

Ks. annokseen liittyvät lisätiedot valmisteen mukana tulevasta eräselosteesta.

#### *Siltahoito*

Ennen CARVYKTI-infuusiota annetaan siltahoito lääkkeen määräävän lääkärin harkinnan ja valinnan mukaan, jotta vähennetään kasvaintaakkaa tai vakautetaan sairaus (ks. kohta 4.4).

#### *Esihoito (lymfosyyttejä vähentävä kemoterapia)*

Lymfosyyttejä vähentävää esihoitoa on siirrettävä myöhemmäksi, jos potilaalla on vakavia haittavaikutuksia edeltävistä siltahoidoista (mukaan lukien kliinisesti merkittävä aktiivinen infektio, sydäntoksisuus ja keuhkotoksisuus) (ks. kohta 5.1).

CARVYKTI-hoidon saatavuus pitää varmistaa ennen lymfosyyttejä vähentävän esihoidon aloittamista.

Lymfosyyttejä vähentävää esihoitoa, joka käsittää  $300 \text{ mg/m}^2$  syklofosfamidia laskimoon ja  $30 \text{ mg/m}^2$  fludarabiinia laskimoon, pitää antaa päivittäin 3 päivän ajan. CARVYKTI-infuusio annetaan 5–7 päivää lymfosyyttejä vähentävän esihoidon aloittamisen jälkeen. Jos lymfosyyttejä vähentävästä esihoidosta aiheutuvan toksisuuden lieveneminen 1. asteeseen tai lievemmäksi kestää yli 14 päivää ja siten viivästyttää CARVYKTI-hoitoa, lymfosyyttejä vähentävä esihoito pitää antaa uudelleen vähintään 21 päivää ensimmäisen lymfosyyttejä vähentävän esihoidon ensimmäisen annoksen jälkeen. Ks. syklofosfamidin ja fludarabiinin annosmuutokset niiden valmisteyhteenvedoista.

### *Esilääkitys*

Kaikille potilaille pitää antaa 30–60 minuuttia ennen CARVYKTI-infuusiota seuraava infuusion esilääkitys:

- kuumetta alentavaa lääkettä (650–1 000 mg parasetamolia suun kautta tai laskimoon)
- antihistamiinia (25–50 mg difenhydramiinia suun kautta tai laskimoon tai vastaava lääkitys).

Systeemisten kortikosteroidien profylaktista käyttöä pitää välttää, sillä se voi muuttaa CARVYKTI-valmisteen vaikutuksia.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

≥ 65-vuotiaiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

#### *Hepatiitti B -virus- (HBV), hepatiitti C -virus- (HCV) tai ihmisen immuunikatovirus (HIV) -seroposiiviset potilaat*

CARVYKTI-valmisteen valmistamisesta potilaille, jotka ovat HIV-positiivisia tai joilla on aktiivinen HBV- tai HCV-infektio, ei ole toistaiseksi kokemusta. HBV-, HCV- ja HIV-infektion ja muiden tartunnanaiheuttajien seulontatutkimus on tehtävä ennen solujen keräämistä valmisteen valmistusta varten.

#### *Pediatriset potilaat*

CARVYKTI-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

CARVYKTI on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon.

Leukosyyttejä poistavaa suodatinta EI SAA käyttää.

#### *CARVYKTI-valmisteen valmistelu infuusiota varten*

Ennen infuusiota ja toipumisjakson aikana on varmistettava, että tosilitsumabia on saatavilla tai sellaisessa poikkeuksellisessa tilanteessa, jossa tosilitsumabia ei ole Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön vuoksi saatavissa, on käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia lääkkeitä. Lisäksi on varmistettava, että ensiapuvälineet ovat saatavilla.

Ennen infuusiota on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa CARVYKTI-pakastussäiliössä, infuusiopussissa ja eräselosteessa ilmoitettuja yksilöllisiä potilastietoja (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmistetta ei saa sulattaa ennen kuin se on tarkoitus käyttää. CARVYKTI-valmisteen sulatuksen ja infuusion ajankohdat on koordinoitava; infuusion ajankohta on vahvistettava etukäteen, ja sulatuksen aloitus on ajoitettava siten, että CARVYKTI on käytettävissä infuusioon, kun potilas on valmis. Lääkevalmiste pitää antaa heti sulatuksen jälkeen, ja infuusion pitää olla annettuna 2,5 tunnin kuluessa sulatuksesta.

Yksityiskohtaiset ohjeet, jotka koskevat valmistelua, antamista sekä vahinkoaltistumisen tapahduttua ja CARVYKTI-valmistetta hävitettäessä tehtäviä toimenpiteitä, on esitetty kohdassa 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian ja tukihoitoon vasta-aiheet pitää huomioida.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Jäljitettävyys

Jäljitettävyysvaatimuksia, jotka koskevat solupohjaisia pitkälle kehitetyissä hoidoissa käytettäviä lääkkeitä, on noudatettava. Jäljitettävyyden varmistamiseksi valmisteen nimeä, eränumeroa ja hoidetun potilaan nimeä on säilytettävä 30 vuoden ajan valmisteen viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

##### Yleistä

###### *Autologinen käyttö*

CARVYKTI on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön, eikä sitä saa missään tapauksessa antaa muille potilaille. CARVYKTI-infusiota ei saa antaa, jos valmisteen merkinnöissä ja eräselosteessa olevat tiedot eivät vastaa potilaan henkilötietoja.

###### *Potilaan kliininen tutkiminen ennen CARVYKTI-infusiota*

CARVYKTI-infuusion antoa pitää siirtää myöhemmäksi, jos potilaalla on jokin seuraavista sairauksista:

- kliinisesti merkittävä aktiivinen infektio tai tulehdustiloja
- lymfosyyttejä vähentävästä syklofosfamidi- ja fludarabiiniesihoidosta aiheutunut  $\geq 3$ . asteen ei-hematologinen toksisuus, lukuun ottamatta 3. asteen pahoinvointia, oksentelua, ripulia tai ummetusta. CARVYKTI-infusiota pitää siirtää, kunnes nämä tapahtumat lievenevät  $\leq 1$ . asteeseen
- aktiivinen käännteishyljintä.

Potilaat, joilla on aktiivinen tai on anamneesissa merkittävä keskushermostosairaus tai munuaisten, maksan, keuhkojen tai sydämen riittämätön toiminta, ovat todennäköisesti alttiimpia jäljempänä kuvattujen haittavaikutusten seurauksille ja tarvitsevat siten erityistä huomiota. CARVYKTI-valmisteen käytöstä potilaille, joilla myelooma on levinnyt keskushermostoon tai joilla on ennestään muu kliinisesti oleellinen keskushermostosairaus, ei ole kokemusta.

CARVYKTI-valmisteen tehoa/turvallisuutta muille anti-BCMA-hoidoille aiemmin altistuneille potilaille ei tunneta.

CARVYKTI-valmisteen tehosta/turvallisuudesta uudelleen hoitoa saaneille potilaille on vähän näyttöä saatavissa.

###### *Nopeasti etenevä sairaus*

Lääkärin on CARVYKTI-hoitoa potilaalle harkitessaan arvioitava nopeasti etenevän sairauden vaikutusta siihen, voidaanko potilaalle antaa CAR-T-infusio. Jotkut potilaat eivät välttämättä hyödy CARVYKTI-hoidosta, sillä varhaisen kuoleman riski voi olla lisääntynyt, jos sairaus etenee nopeasti siltahoidon aikana.

###### *Seuranta infuusion jälkeen*

Potilaiden pitää olla pätevän hoitokeskuksen päivittäisessä seurannassa 14 päivän ajan CARVYKTI-infuusion jälkeen ja sen jälkeen säännöllisin väliajoin vielä 2 viikkoa CARVYKTI-infuusion jälkeen, jotta sytokiinioireyhtymän oireet ja löydökset, neurologiset tapahtumat ja muu toksisuus voidaan havaita (ks. kohta 4.4).

Potilaita on ohjeistettava olemaan pätevän hoitokeskuksen lähiseudulla vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen.

##### Sytokiinioireyhtymä

CARVYKTI-infuusion jälkeen voi ilmetä sytokiinioireyhtymä, mukaan lukien kuolemaan johtavia tai henkeä uhkaavia reaktioita.

Sytokiinioireyhtymä ilmaantui lähes kaikille CARVYKTI-infuusion saaneille potilaille, ja valtaosassa niistä vaikeusaste oli 1. tai 2. aste (ks. kohta 4.8). CARVYKTI-infusiosta (päivä 1) sytokiinioireyhtymän ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 7 päivää (vaihteluväli: 1–23 päivää). Noin 83 %:lla potilaista sytokiinioireyhtymä ilmaantui kolmannen CARVYKTI-infuusion jälkeisen päivän jälkeen.

Sytokiinioireyhtymän kesto oli lähes kaikissa tapauksissa 1–18 päivää (keston mediaani 4 päivää). Kahdeksallakymmenelläyhdeksällä prosentilla potilaista sytokiinioireyhtymä kesti ≤ 7 päivää.

Sytokiinioireyhtymän kliinisiä oireita ja löydöksiä voivat olla mm. kuume (johon voi liittyä vilunpuistatuksia), vilunväristykset, hypotensio, hypoksia ja maksaentsyymiarvojen suureneminen. Sytokiinioireyhtymän mahdollisesti henkeä uhkaavia komplikaatioita voivat olla mm. sydämen toimintahäiriöt, neurologinen toksisuus ja hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH). Potilailla, joille hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi kehittyy, voi olla lisääntynyt vaikea-asteisten verenvuotojen riski. Potilaita pitää seurata tarkoin näiden tapahtumien oireiden ja löydösten, mukaan lukien kuumeen, havaitsemiseksi. Vaikea-asteisen sytokiinioireyhtymän riskitekijöitä ovat suuri kasvaintaakka ennen infuusiota, aktiivinen infektio ja varhaisessa vaiheessa ilmenevä kuume tai kuumeen jatkuminen, kun oireenmukaista hoitoa on annettu 24 tunnin ajan.

CARVYKTI-infuusiota pitää siirtää, jos potilaan edeltävästä lymfosyyttejä vähentävästä hoidosta tai siltahoidosta aiheutuvat vakavat haittavaikutukset (mukaan lukien sydäntoksisuus tai keuhkotoksisuus) eivät ole hävinneet, jos potilaan tauti etenee nopeasti tai potilaalla on kliinisesti merkittävä aktiivinen infektio (ks. kohta 4.2). Infektioihin pitää antaa asianmukainen hoito tai estohoito, ja aktiivisten infektioiden paraneminen täysin pitää varmistaa ennen CARVYKTI-infuusiota. Infektioita voi ilmetä myös samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa, ja ne voivat lisätä kuolemaan johtavan tapahtuman riskiä.

Vähintään yhden tosilitsumabiannoksen saatavuus sytokiinioireyhtymän varalta pitää varmistaa ennen infuusiota. Pätevässä hoitokeskuksessa on oltava lisäannos tosilitsumabia saatavissa aina 8 tunnin kuluessa kustakin aiemmasta annoksesta. Poikkeuksellisessa tilanteessa, jossa tosilitsumabia ei ole Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön vuoksi saatavissa, hoitokeskuksessa on oltava tosilitsumabin sijaan käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia menetelmiä sytokiinioireyhtymän hoitoon. Potilaiden pitää olla pätevän hoitokeskuksen päivittäisessä seurannassa 14 päivän ajan sytokiinioireyhtymän oireiden ja löydösten varalta CARVYKTI-infusion jälkeen ja sen jälkeen säännöllisin väliajoin vielä 2 viikkoa CARVYKTI-infusion jälkeen.

Potilaita pitää neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkäriin hoitoon, jos heille ilmaantuu milloin tahansa sytokiinioireyhtymän oireita ja löydöksiä. Potilas pitää tutkia heti sytokiinioireyhtymän ensimmäisten oireiden ilmetessä sairaalahoidon ja tukihoidon sekä tosilitsumabihoidon tarpeen suhteen tai tosilitsumabi- ja kortikosteroidihoito pitää aloittaa jäljempänä olevan taulukon 1 mukaisesti.

Jos potilaalla on vaikea-asteinen tai hoitoon reagoimaton sytokiinioireyhtymä, hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin tutkimista pitää harkita. Jos potilaalla on ennen infuusiota suuri kasvaintaakka, jos kuumetta ilmaantuu varhaisessa vaiheessa tai jos kuume jatkuu 24 tunnin jälkeen, tosilitsumabin varhaista antoa pitää harkita. Myelooisten kasvutekijöiden, etenkin granulositytti-makrofagikasvutekijöiden (GM-CSF) käyttöä pitää välttää sytokiinioireyhtymän aikana. Jos potilaalla on suuri kasvaintaakka, harkitse lähtötilanteen kasvaintaakan vähentämistä siltahoidolla ennen CARVYKTI-infuusiota (ks. kohta 4.2).

#### *CARVYKTI-hoitoon liittyvän sytokiinioireyhtymän hoito*

Jos sytokiinioireyhtymää epäillään, hoito on taulukon 1 suositusten mukainen. Sytokiinioireyhtymän tukihoidoa (mm. antipyreettejä, laskimonsisäistä nestehoitoa, vasopressoreita, lisähappea) on annettava tarpeen mukaan. Laboratoriotutkimuksia pitää harkita disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation (DIC) varalta sekä hematologisten parametrien ja keuhkojen, sydämen, munuaisten ja maksan toiminnan seuraamiseksi. Muita sytokiineihin kohdentuvia monoklonaalisia vasta-aineita (kuten anti-IL-1 ja/tai anti-TNF $\alpha$ ) tai CAR-T-solujen määrää vähentäviä ja eliminoivia hoitoja voidaan harkita, jos potilaalle ilmaantuu korkean asteen sytokiinioireyhtymä ja hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi, joka jatkuu vaikea-asteisena tai henkeä uhkaavana tosilitsumabin ja kortikosteroidien annon jälkeen.

Jos sytokiinioireyhtymän aikana epäillään samanaikaista neurologista toksisuutta, anna

- kortikosteroideja taulukoissa 1 ja 2 mainittujen sytokiinioireyhtymän ja neurologisen toksisuuden vaikeusasteiden perusteella aggressiivisemmän toimenpiteen mukaisesti

- tosilitsumabia taulukossa 1 mainitun sytokiinioireyhtymän vaikeusasteen mukaisesti
- kohtauksia estävää lääkitystä taulukossa 2 mainitun neurologisen toksisuuden mukaisesti.

**Taulukko 1. Sytokiinioireyhtymän vaikeusaste ja hoito-ohjeet**

Sytokiinioireyhtymän vaikeusaste <sup>a</sup>	Tosilitsumabi <sup>b</sup>	Kortikosteroidit <sup>f</sup>
<b>1. aste</b> Ruumiinlämpö $\geq 38$ °C <sup>c</sup>	8 mg/kg tosilitsumabia laskimoon (i.v.) 1 tunnin aikana (enintään 800 mg) voidaan harkita.	Ei oleellinen
<b>2. aste</b> Oireet edellyttävät kohtalaisia toimenpiteitä ja vastaavat niihin.  Ruumiinlämpö $\geq 38$ °C <sup>c</sup> ja hypotensio, joka ei vaadi vasopressoreita, ja/tai hypoksia, joka vaatii happihoitoa happiviiksillä <sup>e</sup> tai blow-by-menetelmällä tai  2. asteen elintoksisuus.	Anna 8 mg/kg tosilitsumabia laskimoon 1 tunnin aikana (enintään 800 mg).  Toista tosilitsumabin anto tarvittaessa 8 tunnin välein, jos potilas ei vastaa enintään 1 litran laskimonsisäiseen nestehoitoon tai lisähapen lisäämiseen.	Harkitse 1 mg/kg metyyliiprednisolonia laskimoon (i.v.) kahdesti päivässä tai deksametasonia (esim. 10 mg laskimoon 6 tunnin välein).
	Ellei paranemista havaita 24 tunnin kuluessa tai jos eteneminen on nopeaa, toista tosilitsumabihoito ja suurena deksametasoniannosta (20 mg laskimoon 6–12 tunnin välein).  Harkitse kahden tosilitsumabiannoksen jälkeen vaihtoehtoisia antisytokiinilääkeaineita. <sup>d</sup>  Älä ylitä kolmea tosilitsumabiannosta 24 tunnissa tai yhteensä neljää annosta.	
<b>3. aste</b> Oireet edellyttävät aggressiivisia toimenpiteitä ja vastaavat niihin.  Ruumiinlämpö $\geq 38$ °C <sup>c</sup> ja hypotensio, joka edellyttää yhtä vasopressoria ja mahdollisesti vasopressiinia, ja/tai hypoksia, joka edellyttää happihoitoa suurivirtauksisilla happiviiksillä <sup>e</sup> , happimaskilla, varaajapussillisella maskilla tai venturimaskilla tai  3. asteen elintoksisuus tai 4. asteen hypertransaminasemia.	2. asteen mukaisesti	Anna 1 mg/kg metyyliiprednisolonia laskimoon kahdesti päivässä tai deksametasonia (esim. 10 mg laskimoon 6 tunnin välein).
	Ellei paranemista havaita 24 tunnin kuluessa tai jos eteneminen on nopeaa, toista tosilitsumabihoito ja suurena deksametasoniannosta (20 mg laskimoon 6–12 tunnin välein).  Ellei paranemista havaita 24 tunnin kuluessa tai jos nopea eteneminen jatkuu, vaihda hoidoksi 2 mg/kg metyyliiprednisolonia laskimoon 12 tunnin välein.  Harkitse kahden tosilitsumabiannoksen jälkeen vaihtoehtoisia antisytokiinilääkeaineita. <sup>d</sup>  Älä ylitä kolmea tosilitsumabiannosta 24 tunnissa tai yhteensä neljää annosta.	

<p><b>4. aste</b> Henkeä uhkaavia oireita. Respiraattorituen tarve, jatkuva venovenosoinen hemodialyysi (CVVHD).</p> <p>Ruumiinlämpö <math>\geq 38</math> °C<sup>c</sup> ja hypotensio, joka edellyttää useita vasopressoreita (vasopressiini pois lukien), ja/tai hypoksia, joka edellyttää ylipainehengityshoitoa (esim. CPAP, BiPAP, intubaatio ja hengityskonehoito)</p> <p>tai</p> <p>4. asteen elintoksisuus (hypertransaminasemia pois lukien).</p>	<p>2. asteen mukaisesti</p> <p>Harkitse kahden tosilitsumabiannoksen jälkeen vaihtoehtoisia antisytokiinilääkkeitä<sup>d</sup>. Älä ylitä kolmea tosilitsumabiannosta 24 tunnissa tai yhteensä neljää annosta.</p> <p>Ellei paranemista havaita 24 tunnin kuluessa, harkitse metyyliiprednisolonia (1–2 g laskimoon, toista tarvittaessa 24 tunnin välein; lopeta hoito vähentämällä lääkitystä asteittain kliinisen tarpeen mukaan) tai muita immunosuppressantteja (esim. muita T-soluhoidoja).</p>	<p>Anna 20 mg deksametasonia laskimoon 6 tunnin välein.</p>
--	---	---

<sup>a</sup> Perustuu ASTCT 2019 -luokitusjärjestelmään (Lee et.al, 2019), jota on muokattu lisäämällä elintoksisuus.

<sup>b</sup> Ks. tarkemmat tiedot tosilitsumabin valmistetiedoista. Harkitse vaihtoehtoisia menetelmiä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

<sup>c</sup> Liittyy sytokiinioireyhtymään. Hypotension tai hypoksian yhteydessä ei aina esiinny kuumetta, sillä toimenpiteet, kuten kuumetta alentavat lääkkeet tai antisytokiinihoito (esim. tosilitsumabi tai steroidit), voivat peittää sen. Kuumeettomuus ei vaikuta sytokiinioireyhtymän hoitopäätökseen. Siinä tapauksessa sytokiinioireyhtymän hoitoa ohjaavat hypotensio ja/tai hypoksia sekä vaikeampiasteiset oireet, jotka eivät liity mihinkään muuhun syyhyn.

<sup>d</sup> Hoitoon vastaamattomaan sytokiinioireyhtymään voidaan harkita hoitokeskuksen käytännön mukaan sytokiineihin kohdentuvia monoklonaalisia vasta-aineita (esimerkiksi IL-1:n antagonisteja, kuten anakinraa).

<sup>e</sup> Pienivirtauksiset happiviikset  $\leq 6$  l/min; suurivirtauksiset happiviikset  $> 6$  l/min.

<sup>f</sup> Jatka kortikosteroidien käyttöä, kunnes tapahtuma on vaikeusasteeltaan 1. aste tai lievempi; lopeta steroidihoito annosta vähitellen pienentämällä, jos kortikosteroidin kokonaisaltistus ylittää 3 päivää.

### Neurologinen toksisuus

Neurologista toksisuutta ilmenee yleisesti CARVYKTI-hoidon jälkeen, ja se voi johtaa potilaan kuolemaan tai olla henkeä uhkaavaa (ks. kohta 4.8). Neurologista toksisuutta olivat mm. ICANS-oireyhtymä sekä liikkumiseen vaikuttava ja neurokognitiivinen toksisuus, joihin liittyi parkinsonismin oireita ja löydöksiä, Guillain-Barrén oireyhtymä, perifeeriset neuropatiat ja aivohermohalvaukset. Potilaille pitää kertoa tällaisten neurologisten toksisuuksien oireista ja löydöksistä sekä joidenkin tällaisten toksisuuksien luonteeseen liittyvästä viivästyneestä ilmaantumisesta. Potilaita pitää neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon jatkotutkimuksia ja -hoitoa varten, jos mitään tällaisen neurologisen toksisuuden oireita ja löydöksiä ilmaantuu milloin tahansa.

#### *ICANS-oireyhtymä (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)*

CARVYKTI-hoitoa saaville potilaille voi CARVYKTI-hoidon jälkeen ilmaantua kuolemaan johtava tai henkeä uhkaava ICANS-oireyhtymä, joka voi ilmetä ennen sytokiinioireyhtymän ilmaantumista, samaan aikaan sytokiinioireyhtymän kanssa, sytokiinioireyhtymän häviämisen jälkeen tai ilman sytokiinioireyhtymää. Oireita olivat mm. afasia, puheen hitaus, dysgrafia, enkefalopatia, alentunut tajunnantaso ja sekavuustila.

Potilaille, joilla on suuri kasvaintaakka, pitää harkita lähtötilanteen tautikuorman vähentämistä siltahoidolla ennen CARVYKTI-infusiota, jotta voidaan vähentää neurologisen toksisuuden kehittymisen riskiä (ks. kohta 4.8). Potilaiden pitää olla seurannassa neljä viikkoa infuusion jälkeen ICANS-oireyhtymän oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Potilas pitää heti ICANS-oireyhtymän ensimmäisten merkkien ilmetessä tutkia sairaalahoidon ja tukihoidon tarpeen suhteen jäljempänä olevan taulukon 2 mukaisesti. Sytokiinioireyhtymän tai ICANS-oireyhtymän varhainen havaitseminen



ja aggressiivinen hoito voivat olla tärkeitä neurologisen toksisuuden ilmaantumisen tai sen pahenemisen estämiseksi. Jatka potilaiden neurologisen toksisuuden oireiden ja löydösten seurantaan sytokiinioireyhtymästä ja/tai ICANS-oireyhtymästä toipumisen jälkeen.

### CARVYKTI-hoitoon liittyvän neurologisen toksisuuden hoito

Neurologisen toksisuuden, mukaan lukien ICANS-oireyhtymän, ensimmäisten oireiden ilmetessä pitää harkita neurologisia tutkimuksia. Sulje pois neurologisten oireiden muut syyt. Anna vaikea-asteiseen tai henkeä uhkaavaan neurologiseen toksisuuteen tehohoitoa ja tukihoitoa.

Jos neurologisen toksisuustapahtuman aikana epäillään samanaikaista sytokiinioireyhtymää, anna

- kortikosteroideja taulukoissa 1 ja 2 mainittujen sytokiinioireyhtymän ja neurologisen toksisuuden vaikeusasteiden perusteella aggressiivisemmän toimenpiteen mukaisesti
- tosilitsumabia taulukossa 1 mainitun sytokiinioireyhtymän vaikeusasteen mukaisesti
- kohtauksia estävää lääkitystä taulukossa 2 mainitun neurologisen toksisuuden mukaisesti.

**Taulukko 2. ICANS-oireyhtymän hoito-ohjeet**

ICANS-oireyhtymän vaikeusaste <sup>a</sup>	Kortikosteroidit
<p><b>1. aste</b></p> <p>ICE-pisteet 7–9<sup>b</sup></p> <p>tai alentunut tajunnantaso: herää spontaanisti.</p>	<p>Harkitse 10 mg:aa deksametasonia<sup>c</sup> laskimoon 6–12 tunnin välein 2–3 päivän ajan.</p> <p>Harkitse kohtausten estoon ei-sedatiivista kohtauslääkitystä (esim. levetirasetaamia).</p>
<p><b>2. aste</b></p> <p>ICE-pisteet 3–6<sup>b</sup></p> <p>tai alentunut tajunnantaso: herää puhuteltaessa</p>	<p>Anna 10 mg deksametasonia<sup>c</sup> laskimoon 6 tunnin välein 2–3 päivän ajan tai pidempään, jos oireet pitkittyvät.</p> <p>Harkitse steroidihoidon lopettamista annosta vähitellen pienentämällä, jos kortikosteroidien kokonaisaltistus on yli 3 päivää.</p> <p>Harkitse kohtausten estoon ei-sedatiivista kohtauslääkitystä (esim. levetirasetaamia).</p>
<p><b>3. aste</b></p> <p>ICE-pisteet 0–2<sup>b</sup> (Jos ICE-pisteet ovat 0, mutta potilas on herätettävissä [esim. hereillä, mutta globaali afasia] ja on arvioitavissa)</p> <p>tai alentunut tajunnantaso: herää vain kosketuksesta</p> <p>tai kohtauksia joko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mikä tahansa kliininen kohtaus (fokaalinen tai yleistynyt), joka häviää nopeasti tai</li> <li>• EEG:ssä näkyvä ei-kouristuksellinen kohtaus, joka häviää interventiolla</li> </ul> <p>tai kohonnut kallonsisäinen paine: neurokuvantamisessa näkyvä fokaalinen/paikallinen turvotus<sup>d</sup>.</p>	<p>Anna 10–20 mg deksametasonia<sup>c</sup> laskimoon 6 tunnin välein.</p> <p>Ellei paranemista havaita 48 tunnin kuluttua tai jos neurologinen toksisuus pahenee, suurena deksametasoniannos<sup>c</sup> vähintään 20 mg:aan laskimoon 6 tunnin välein; lopeta hoito pienentämällä annosta asteittain 7 päivän kuluessa</p> <p>TAI siirry suuren metyyliprednisoloniannoksen käyttöön (1 g/vrk, toista tarvittaessa 24 tunnin välein; lopeta hoito kliinisen tarpeen mukaan annosta vähitellen pienentämällä).</p> <p>Harkitse kohtausten estoon ei-sedatiivista kohtauslääkitystä (esim. levetirasetaamia).</p>

<p><b>4. aste</b></p> <p>ICE-pisteet 0<sup>b</sup> (potilas ei ole heräteltävissä eikä ICE-arviointia voida tehdä)</p> <p>tai alentunut tajunnantaso joko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• potilas ei ole heräteltävissä tai herättämiseen vaaditaan voimakasta tai toistuvaa kosketusta tai</li> <li>• horrostila tai kooma</li> </ul> <p>tai kohtauksia joko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• henkeä uhkaava pitkittyvä kohtaus (&gt; 5 min) tai</li> <li>• toistuvia kliinisiä tai sähköisiä kohtauksia ilman paluuta lähtötasolle kohtausten välissä</li> </ul> <p>tai motorisia löydöksiä<sup>c</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• syvä fokaalinen motorinen heikkous, kuten hemipareesi tai parapareesi</li> </ul> <p>tai kohonnut kallonsisäinen paine / aivoturvotus, johon liittyy esim. seuraavia oireita/löydöksiä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• neurokuvantamisessa näkyvä diffuusi aivoturvotus tai</li> <li>• deserebraatio- tai dekortikaatorigiditeetti tai</li> <li>• kuudennen aivohermon halvaus tai</li> <li>• papilledema tai</li> <li>• Cushingin triadi.</li> </ul>	<p>Anna 10–20 mg deksametasonia<sup>c</sup> laskimoon 6 tunnin välein.</p> <p>Ellei paranemista havaita 24 tunnin kuluttua tai jos neurologinen toksisuus pahenee, siirry suuren metyyliiprednisoloniannoksen käyttöön (1–2 g/vrk, toista tarvittaessa 24 tunnin välein; lopeta hoito kliinisen tarpeen mukaan annosta vähitellen pienentämällä).</p> <p>Harkitse kohtausten estoon ei-sedatiivista kohtauslääkitystä (esim. levetirasetamia).</p> <p>Jos epäillään kohonnutta kallonsisäistä painetta / aivoturvotusta, harkitse hyperventilaatiohoitoa ja hyperosmolaarista hoitoa. Anna suuria metyyliiprednisoloniannoksia (1–2 g/vrk, toista tarvittaessa 24 tunnin välein; lopeta hoito kliinisen tarpeen mukaan annosta vähitellen pienentämällä), ja harkitse neurologin ja/tai neurokirurgin konsultointia.</p>
---	--

EEG = aivosähkökäyrä; ICE = immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä enkefalopatia (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy)

Huom.: ICANS-oireyhtymän vaikeusaste ja hoito määräytyvät vaikea-asteisimman tapahtuman perusteella (ICE-pisteet, tajunnantaso, kohtaus, motoriset löydökset, kohonnut kallonsisäinen paine / aivoturvotus), johon ei liity mitään muuta syytä.

<sup>a</sup> Neurologisen toksisuuden vaikeusastetta koskevat ASTCT 2019 -kriteerit (Lee et.al, 2019).

<sup>b</sup> Jos potilas on herätettävissä ja ICE-arviointi on mahdollista tehdä, arvioi jäljempänä olevan taulukon 3 mukaisesti.

<sup>c</sup> Kaikki deksametasonin antoa koskevat viittaukset tarkoittavat deksametasonia tai vastaavaa.

<sup>d</sup> Kallonsisäistä verenvuotoa, johon liittyy tai ei liity turvotusta, ei katsota neurologisen toksisuuden piirteeksi ja jätetään pois ICANS-oireyhtymän vaikeusasteesta. Sen vaikeusaste voidaan arvioida CTCAE v5.0 -kriteerien mukaisesti.

<sup>e</sup> Immuunijärjestelmän efektorisoluhoitoihin liittyvän vapinan ja myoklonuksen vaikeusaste voidaan arvioida CTCAE v5.0 -kriteerien mukaisesti, mutta ne eivät vaikuta ICANS-oireyhtymän vaikeusasteen luokitteluun.

### Taulukko 3. ICE (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy) -arviointi

ICE (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy) -työkalu <sup>a</sup>	
	Pisteet
<b>Orientoituminen:</b> orientoituu vuoteen, kuukauteen, kaupunkiin, sairaalaan	4
<b>Nimeäminen:</b> nimeää/osoittaa 3 esinettä (esim. osoita kelloa, kynää, nappia)	3
<b>Käskyjen noudattaminen:</b> (esim. ”Näytä minulle 2 sormeaa” tai ”Sulje silmäsi ja työnnä kieleesi ulos suusta”)	1
<b>Kirjoittaminen:</b> kykenee kirjoittamaan tavanomaisen virkkeen	1

<b>Tarkkaavuus:</b> laskee sadasta taaksepäin kymmenen numeron välein	1
---	---

<sup>a</sup> ICE-pisteystyökalu:

- 10 pistettä: ei heikentymistä
- 7–9 pistettä: 1. asteen ICANS
- 3–6 pistettä: 2. asteen ICANS
- 0–2 pistettä: 3. asteen ICANS
- 0 pistettä: potilas ei ole herätettävissä eikä ICE-arviointia voida tehdä: 4. asteen ICANS

### *Liikkumiseen vaikuttava ja neurokognitiivinen toksisuus, johon liittyy parkinsonismin oireita ja löydöksiä*

CARVYKTI-tutkimuksissa on raportoitu liikkumiseen vaikuttavaa neurologista toksisuutta ja neurokognitiivista toksisuutta, joihin liittyy parkinsonismin oireita ja löydöksiä. Ne olivat oireyrväs, joka ilmaantui vaihtelevasti ulottuen useammalle kuin yhdelle oirealueelle, joita olivat mm. liikkuminen (esim. mikrografia, vapina, bradykinesia, jäykkyys, kumara asento, laahaava kävely), kognitio (esim. muistamattomuus, tarkkaavuuden häiriöt, sekavuus) ja persoonallisuuden muutos (esim. vähentyneet kasvojen ilmeet, tunteiden latistuminen, kasvojen ilmeettömyys, apatia), joka alkoi usein hiipien (esim. mikrografia, tunteiden latistuminen) ja joka eteni joillakin potilailla työkyvyttömyydeksi tai kyvyttömyydeksi huolehtia itsestään. Valtaosalla näistä potilaista oli kahden tai useamman tekijän yhdistelmä, kuten suuri kasvaintaakka lähtötilanteessa (luuytimen plasmamolot  $\geq 80\%$  tai seerumin M-piikki  $\geq 5$  g/dl tai seerumin vapaa kevytketju  $\geq 5000$  mg/l), aiempi vähintään 2. asteen sytokiinioireyhtymä, aiempi ICANS-oireyhtymä ja suuri CAR-T-solujen ekspansio ja pysyvyys. Levodopa-/karbidopahoito ( $n = 4$ ) ei vähentänyt näiden potilaiden oireita.

Potilaita pitää seurata parkinsonismin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Ne voivat ilmetä viivästyneesti, ja ne hoidetaan tukihoidotoimenpitein.

### *Guillain-Barrén oireyhtymä*

CARVYKTI-hoidon jälkeen on raportoitu Guillain-Barrén oireyhtymää. Raportoituja oireita ovat olleet mm. Guillain-Barrén oireyhtymän Miller-Fisher-varianttiin sopivat oireet, motorinen heikkous, puhehäiriöt ja polyradikuloneuriitti (ks. kohta 4.8).

Potilaita pitää seurata Guillain-Barrén oireyhtymän havaitsemiseksi. Potilailta, joilla on perifeeristä neuropatiaa, on tutkittava Guillain-Barrén oireyhtymä. Hoitoa laskimoon annettavalla immunoglobuliinilla (IVIG) ja hoidon laajentamista plasmafereesiin pitää harkita toksisuuden vaikeusasteesta riippuen.

### *Perifeerinen neuropatia*

CARVYKTI-tutkimuksissa on raportoitu perifeerisen neuropatian, mukaan lukien sensorisen, motorisen tai sensomotorisen neuropatian, ilmaantumista.

Potilaita pitää seurata perifeerisen neuropatian oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Hoitona pitää harkita lyhyttä systeemistä kortikosteroidikuuria oireiden ja löydösten vaikeusasteesta ja etenemisestä riippuen.

### *Aivohermohalvaukset*

CARVYKTI-tutkimuksissa on raportoitu 7., 3., 5. ja 6. aivohermon halvauksia, joista osa on ollut molemminpuolisia, sekä aivohermohalvauksen pahenemista ensin tapahtuneen lievenemisen jälkeen ja aivohermohalvauspotilailla ilmennyttä perifeeristä neuropatiaa.

Potilaita on seurattava aivohermohalvauksen oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Hoitona pitää harkita lyhyttä systeemistä kortikosteroidikuuria oireiden ja löydösten vaikeusasteesta ja etenemisestä riippuen.

### Pitkittynyt ja uusiutunut sytopenia

Potilaille voi ilmetä sytopeniaa useiden viikkojen ajan lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian ja CARVYKTI-infusion jälkeen; sytopenia on hoidettava paikallisten suositusten mukaisesti. CARVYKTI-tutkimuksissa lähes kaikille potilaille ilmaantui haittavaikutuksena 3. tai 4. asteen

sytopeniaa. Useimmilla potilailla aika (mediaani) infuusiosta 3. tai 4. asteen sytopenian ilmaantumiseen oli alle kaksi viikkoa, ja useimpien potilaiden tila lieveni  $\leq 2$ . asteeseen päivään 30 mennessä (ks. kohta 4.8).

Verenkuvaa pitää seurata ennen CARVYKTI-infuusiota ja sen jälkeen. Trombositopenian ilmetessä on harkittava tukihoidona verensiirtoa. Pitkittyneeseen neutropeniaan liittyy suurentunut infektioiden riski. Myelooiset kasvutekijät, etenkin granulositytti-makrofagikasvutekijä (GM-CSF), saattavat pahentaa sytokiinioireyhtymän oireita, eikä niiden käyttö ole suositeltavaa kolmen ensimmäisen viikon aikana CARVYKTI-infusion jälkeen tai ennen kuin sytokiinioireyhtymä on hävinnyt.

#### Vakavat infektiot ja kuumeinen neutropenia

Potilailla on ilmennyt CARVYKTI-infusion jälkeen vakavia infektiota, mukaan lukien henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtaneita infektiota (ks. kohta 4.8).

Potilaita pitää seurata infektioiden oireiden ja löydösten varalta ennen CARVYKTI-hoitoa ja sen aikana, ja infektiot pitää hoitaa asianmukaisesti. Mikrobilääkkeitä on annettava estolääkityksenä paikallisten suositusten mukaisesti. Infektioiden tiedetään komplisoivan samanaikaisen sytokiinioireyhtymän kulkua ja hoitoa. CARVYKTI-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä aktiivinen infektio, ennen kuin infektio on saatu hallintaan.

Jos potilaalla on kuumeinen neutropenia, infektio on arvioitava ja hoidettava asianmukaisesti laajakirjoisilla antibiooteilla, nestehoidolla ja muilla tukitoimilla, jotka lääkäri katsoo aiheellisiksi.

CARVYKTI-hoitoa saaneilla potilailla voi olla tavanomaista suurempi vaikea-asteisen tai kuolemaan johtavan covid-19-infektion riski. Potilaille pitää kertoa, että sen ehkäisytoimenpiteet ovat tärkeitä.

#### Virusten uudelleenaktivoituminen

B-solutoimintaa estäviä lääkevalmisteita saaneilla potilailla voi esiintyä hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleenaktivoitumista, mikä voi joissakin tapauksissa johtaa fulminanttiin hepatiittiin, maksan vajaatoimintaan ja kuolemaan.

CARVYKTI-valmisteen valmistamisesta potilaille, jotka ovat HIV-positiivisia tai joilla on aktiivinen hepatiitti B (HBV) -virus tai aktiivinen hepatiitti C (HCV) -virus, ei ole toistaiseksi kokemusta. HBV-, HCV- ja HIV-infektion ja muiden tartunnanaiheuttajien seulontatutkimus on tehtävä ennen solujen keräämistä valmisteen valmistusta varten (ks. kohta 4.2).

#### Hypogammaglobulinemia

CARVYKTI-hoitoa saaneille potilaille voi ilmaantua hypogammaglobulinemiaa.

Immunoglobuliinien pitoisuuksia pitää seurata CARVYKTI-hoidon jälkeen; IVIG-hoitoa pitää antaa, jos IgG < 400 mg/dl. Hoida tavanomaisten hoito-ohjeiden mukaisesti, mukaan lukien antibiootti- tai viruslääkeprofylaksi ja potilaan seuranta infektioiden varalta.

#### Sekundaariset maligniteetit

CARVYKTI-hoitoa saaneille potilaille voi ilmaantua sekundaarisia maligniteetteja. Käynnissä olevassa tutkimuksessa on raportoitu CAR-positiivinen T-solulyymfoomatapaus. Potilaita pitää seurata loppuelämän ajan sekundaaristen maligniteettien varalta. Sekundaarisen maligniteetin ilmaantuessa on otettava yhteyttä lääkeyhtiöön potilaalta otettavia näytteitä koskevien ohjeiden saamiseksi.

#### Interferenssi virustestauksessa

Koska CARVYKTI-valmisteen valmistuksessa käytettävässä lentivirusvektorissa on pieni määrä lyhyitä, HI-viruksen kanssa identtisiä geneettisen tiedon jaksoja, jotkin HIV-nukleinihappotestit (NAT-testit) saattavat antaa väärän positiivisen tuloksen.

#### Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

CARVYKTI-hoitoa saaneet potilaat eivät saa luovuttaa verta eivätkä elimiä, kudoksia tai soluja transplantaatiota varten. Tämä tieto kerrotaan myös potilaskortissa, joka on annettava potilaalle.

### Yliherkkyys

CARVYKTI-infuusion yhteydessä voi ilmetä allergisia reaktioita. CARVYKTI-valmisteen sisältämä dimetyylisulfoksidi (DMSO) tai kanamysiinijäämät voivat aiheuttaa vakavia yliherkkyysreaktioita, anafylaksia mukaan lukien. Potilaita pitää seurata tarkoin 2 tunnin ajan infuusion jälkeen vaikeasteisen reaktion oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Hoida potilasta viipymättä asianmukaisesti yliherkkyysreaktion vaikeusasteen mukaan.

### Pitkäaikainen seuranta

Potilaiden odotetaan kirjautuvan rekisteriin heidän vointinsa seuraamiseksi, jotta voidaan selvittää paremmin CARVYKTI-valmisteen turvallisuutta ja tehoa pitkällä aikavälillä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

CARVYKTI-valmisteella ei ole tehty farmakokineettisiä eikä farmakodynaamisia yhteisvaikutustutkimuksia.

T-solujen toimintaa tunnetusti estävien lääkeaineiden samanaikaista antoa ei ole varsinaisesti tutkittu. T-solujen toimintaa tunnetusti stimuloivien lääkeaineiden samanaikaista antoa ei ole tutkittu eikä vaikutuksia tunneta.

Jotkut potilaat tarvitsivat kliinisissä CARVYKTI-tutkimuksissa tosilitsumabia, kortikosteroideja ja anakinraa sytokiinioreyhtymän hoitoon. CARVYKTI-valmisteen ekspansio jatkuu ja se pysyy elimistössä edelleen tosilitsumabin annon jälkeen. MMY2001-tutkimuksessa tosilitsumabia saaneilla potilailla (n = 68) CARVYKTI-valmisteen  $C_{max}$  oli 81 % ja  $AUC_{0-28d}$  oli 72 % suurempi verrattuna potilaisiin (n = 29), jotka eivät saaneet tosilitsumabia. Kortikosteroideja saaneilla potilailla (n = 28)  $C_{max}$  oli 75 % ja  $AUC_{0-28d}$  oli 112 % suurempi verrattuna potilaisiin (n = 69), jotka eivät saaneet kortikosteroideja. Anakinraa saaneilla potilailla (n = 20)  $C_{max}$  oli 41 % ja  $AUC_{0-28d}$  oli 72 % suurempi verrattuna potilaisiin (n = 77), jotka eivät saaneet anakinraa. Tosilitsumabiin ja kortikosteroideihin liittyvät MMY3002-tutkimuksen tulokset olivat yhdenmukaisia MMY2001-tutkimuksen kanssa.

### Eläviä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden käytön turvallisuutta CARVYKTI-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu. Varotoimenpiteenä suositellaan, että eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei anneta vähintään 6 viikkoon ennen lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian aloittamista, CARVYKTI-hoidon aikana eikä ennen kuin immuniteetti on elpynyt hoidon jälkeen.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää varmistaa raskausstatus ennen CARVYKTI-hoidon aloittamista.

Altistusta koskevia tietoja ei ole riittävästi suositusten antamiseksi siitä, miten kauan ehkäisyä on käytettävä CARVYKTI-hoidon jälkeen.

Kliinisissä tutkimuksissa naispotilaita, jotka voivat tulla raskaaksi, kehoitettiin käyttämään erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää. Miespotilaita, joiden kumppani voi tulla raskaaksi tai joiden kumppani oli raskaana, ohjeistettiin käyttämään ehkäisynä estemenetelmää, kunnes CARVYKTI-hoidon saamisesta oli kulunut vuosi.

Katso lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian valmistetiedoista, tarvitsevatko lymfosyyttejä vähentävää kemoterapiaa saavat potilaat ehkäisyä.

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja CARVYKTI-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. CARVYKTI-valmisteen lisääntymis- ja kehitystoksisuuden tutkimiseksi ei ole tehty eläinkokeita. Ei tiedetä, voiko CARVYKTI-valmiste siirtyä sikiöön ja aiheuttaa sikiötoksisuutta.

CARVYKTI-valmisteen käyttöä ei siksi suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä. Raskaana oleville naisille on kerrottava, että sikiölle voi aiheutua riskejä. CARVYKTI-hoidon jälkeisestä raskaudesta on keskusteltava hoitavan lääkärin kanssa.

Raskaana olevilla naisilla, jotka ovat saaneet CARVYKTI-hoitoa, voi olla hypogammaglobulinemiaa. CARVYKTI-hoitoa saaneille naisille syntyneiden vastasyntyneiden immunoglobuliinipitoisuudet on aiheellista arvioida.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö CARVYKTI-valmiste ihmisen rintamaitoon. Imettäville naisille pitää kertoa imeväiseen mahdollisesti kohdistuvasta riskistä.

Harkittaessa imettämistä CARVYKTI-valmisteen annon jälkeen päätöksestä on keskusteltava hoitavan lääkärin kanssa.

#### Hedelmällisyys

CARVYKTI-valmisteen vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tietoja. CARVYKTI-valmisteen vaikutusta miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eläinkokeiden avulla (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

CARVYKTI-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. CARVYKTI-valmiste saattaa aiheuttaa neurologisia tapahtumia, joten sitä saavilla potilailla on tajunnantason tai koordinaatiokyvyn muutosten tai heikkenemisen riski CARVYKTI-infuusion jälkeisten 8 viikon aikana (ks. kohta 4.4). Potilaita on kehoitettava välttämään moottoriajoneuvon kuljettamista ja vaaraa aiheuttavia toimintoja, kuten raskaan tai mahdollisesti vaaraa aiheuttavan kaluston käyttöä, tämän hoidon alkuvaiheen aikana ja neurologisten oireiden ilmaantuessa.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

CARVYKTI-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 396:lla multipplea myeloomaa sairastavalla aikuispotilaalla, jotka saivat CARVYKTI-valmistettä kolmessa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa: MMY2001-tutkimuksessa (n = 106), johon otettiin potilaita pääasiallisesta vaiheen 1b/2 kohortista (Yhdysvallat; n = 97) sekä lisäkohortista (Japani; n = 9), vaiheen 2 MMY2003-tutkimuksessa (n = 94) ja vaiheen 3 MMY3002-tutkimuksessa (n = 196).

CARVYKTI-valmisteen yleisimpiä haittavaikutuksia ( $\geq 20\%$ ) olivat neutropenia (89 %), kuume (84 %), sytokiinioireyhtymä (83 %), trombosytopenia (60 %), anemia (60 %), luuston ja lihasten kipu (38 %), uupumus (35 %), lymfopenia (34 %), leukopenia (33 %), hypotensio (33 %), ripuli (31 %), ylähengitysteiden infektio (30 %), hypogammaglobulinemia (29 %), transaminaasipitoisuuden kohoaminen (25 %), päänsärky (24 %), pahoinvointi (23 %) ja yskä (21 %).

Vakavia haittavaikutuksia ilmaantui 41 %:lle potilaista; vakavia  $\geq 2\%$ :lla potilaista raportoituja haittavaikutuksia olivat sytokiinioireyhtymä (11 %), keuhkokuume (7 %), sepsis (5 %), virusinfektio (4 %), neutropenia (4 %), aivohermohalvaus (4 %), ICANS-oireyhtymä (4 %), enkefalopatia (3 %), bakteeri-infektiot (2 %), ylähengitysteiden infektio (2 %), maha-suolitulehdus (2 %), kuumeinen neutropenia (2 %), trombosytopenia (2 %), hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (2 %), motorinen toimintahäiriö (2 %), hengenahdistus (2 %), ripuli (2 %) ja munuaisten vajaatoiminta (2 %).

Yleisimpiä ( $\geq 5\%$ )  $\geq 3$ . asteen ei-hematologisia haittavaikutuksia olivat transaminaasipitoisuuden kohoaminen (11 %), keuhkokuume (9 %), kuumeinen neutropenia (8 %), sepsis (7 %), suurentunut gamma-glutamyltransferaasipitoisuus (6 %), hypotensio (6 %), kuume (6 %), bakteeri-infektio (5 %) ja hypogammaglobulinemia (5 %).

Yleisimpiä ( $\geq 20\%$ )  $\geq 3$ . asteen hematologisia poikkeavuuksia olivat neutropenia (88 %), trombosytopenia (44 %), anemia (44 %), lymfopenia (33 %) ja leukopenia (32 %).

### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 4 esitetään yhteenveto CARVYKTI-hoitoa saaneilla potilailla esiintyneistä haittavaikutuksista.

Haittavaikutukset esitetään kussakin elinjärjestelmässä yleisyyden mukaan. Kussakin yleisyysryhmässä haittavaikutukset esitetään oleellisilta osin vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 4. Haittavaikutukset CARVYKTI-valmistetta multipelin myelooman hoitoon saaneilla potilailla (n = 396)**

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus	Ilmaantuvuus (%)	
			Kaikki vaikeusasteet	$\geq 3$ . aste
Infektiot	Hyvin yleinen	Bakteeri-infektio <sup>*#</sup>	13	5
		Ylähengitysteiden infektio <sup>*</sup>	30	2
		Virusinfektio <sup>*</sup>	17	4
		Keuhkokuume <sup>*#</sup>	12	9
	Yleinen	Sepsis <sup>1#</sup>	9	7
		Maha-suolitulehdus <sup>2</sup>	6	1
		Virtsatieinfektio <sup>3</sup>	5	1
		Sieni-infektio <sup>*</sup>	3	< 1
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutropenia <sup>*</sup>	89	88
		Trombosytopenia	60	44
		Anemia <sup>4</sup>	60	44
		Leukopenia	33	32
		Lymfopenia <sup>*</sup>	34	33
		Hyytymishäiriö <sup>5</sup>	12	3
	Yleinen	Kuumeinen neutropenia	8	8
		Lymfosytoosi <sup>6</sup>	3	1
Immuunijärjestelmä	Hyvin yleinen	Hypogammaglobulinemia <sup>*</sup>	29	5
		Sytokiinioireyhtymä <sup>#</sup>	83	4
	Yleinen	Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi <sup>#</sup>	3	2
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Hypokalsemia	16	3
		Hypofosfatemia	17	4
		Heikentynyt ruokahalu	15	1
		Hypokalemia	17	2
		Hypoalbuminemia	11	< 1
		Hyponatremia	10	2
		Hypomagnesemia	12	< 1
		Hyperferritinemia <sup>7</sup>	10	2
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Delirium <sup>8</sup>	3	< 1
		Persoonallisuuden muutokset <sup>9</sup>	3	1
Hermosto	Hyvin yleinen	Enkefalopatia <sup>10#</sup>	10	2
		ICANS-oireyhtymä <sup>#</sup>	11	2
		Motorinen toimintahäiriö <sup>11</sup>	13	2
		Huimaus <sup>*</sup>	13	1
		Päänsärky	24	0
		Unihäiriöt <sup>12</sup>	10	1
	Yleinen	Afasia <sup>13</sup>	5	< 1
		Aivohermohalvaus <sup>14</sup>	7	1

		Pareesi <sup>15</sup>	1	< 1
		Ataksia <sup>16</sup>	4	< 1
		Vapina*	5	< 1
		Neurotoksisuus <sup>#</sup>	1	1
		Perifeerinen neuropatia <sup>17</sup>	7	1
	Melko harvinainen	Guillain-Barrén oireyhtymä	< 1	< 1
<b>Sydän</b>	Hyvin yleinen	Takykardia*	13	1
	Yleinen	Sydämen rytmihäiriöt <sup>18</sup>	4	2
<b>Verisuonisto</b>	Hyvin yleinen	Hypotensio*	33	6
		Hypertensio	11	4
		Verenvuoto <sup>19#</sup>	10	2
	Yleinen	Tromboosi*	4	1
		Hiussuonivuoto-oireyhtymä	1	0
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Hyvin yleinen	Hypoksia*	13	4
		Hengenahdistus <sup>20#</sup>	14	3
		Yskä*	21	0
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Hyvin yleinen	Ripuli <sup>21</sup>	31	3
		Pahoinvointi	23	< 1
		Oksentelu	12	0
		Ummetus	15	0
	Yleinen	Vatsakipu*	8	0
<b>Maksa ja sappi</b>	Yleinen	Hyperbilirubinemia	3	1
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	Yleinen	Ihottuma*	9	0
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Hyvin yleinen	Luuston ja lihasten kipu*	38	3
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta <sup>22</sup>	6	4
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Hyvin yleinen	Kuume	84	6
		Uupumus*	35	4
		Vilunväreet	14	0
		Turvotus <sup>23</sup>	16	1
		Kipu*	11	1
<b>Tutkimukset</b>	Hyvin yleinen	Kohonnut transaminaasipitoisuus*	25	11
		Suurentunut gammaglutamyylitransferaasi-pitoisuus	10	6
	Yleinen	Suurentunut C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus	7	1
		Suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus	8	3



Haittavaikutukset raportoitu MedDRA-version 25.0 mukaisesti

# Sisältää kuolemaan johtaneita lopputuloksia.

\* Perustuu ryhmiteltyyn termiin

- 1 Sepsis käsittää seuraavat: bakteremia, bakteerisepsis, kandidasepsis, laitteeseen liittyvä bakteremia, enterokokin aiheuttama bakteremia, *Haemophilus*-bakteerin aiheuttama sepsis, neutropeeninen sepsis, pseudomonaksen aiheuttama bakteremia, pseudomonaksen aiheuttama sepsis, sepsis, septinen sokki, stafylokokin aiheuttama bakteremia, streptokokkisepsis, systeeminen kandidiaasi ja urosepsis.
- 2 Maha-suolitulehdus käsittää seuraavat: bakteerin aiheuttama enterokoliitti, infektioksi enterokoliitti, viruksen aiheuttama enterokoliitti, enterovirusinfektio, maha-suolitulehdus, *Cryptosporidium*-alkueläimen aiheuttama maha-suolitulehdus, rotaviruksen aiheuttama maha-suolitulehdus, *Salmonella*-bakteerin aiheuttama maha-suolitulehdus, viruksen aiheuttama maha-suolitulehdus, maha-suolikanavan infektio ja paksusuolen infektio.
- 3 Virtsatieinfektio käsittää seuraavat: virtsarakkotulehdus, *Escherichia*-bakteerin aiheuttama virtsatieinfektio, virtsatieinfektio, bakteerin aiheuttama virtsatieinfektio ja viruksen aiheuttama virtsatieinfektio.
- 4 Anemia käsittää seuraavat: anemia ja raudanpuutosanemia.
- 5 Hyytymishäiriö käsittää seuraavat: pidentynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika, vähentynyt veren fibrinogeenipitoisuus, poikkeavuudet veren hyytymiskokeissa, hyytymishäiriö, disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, hypofibrinogenemia, suurentunut INR-arvo (international normalised ratio), suurentunut protrombiinipitoisuus ja pidentynyt protrombiiniaika.
- 6 Lymfositosi käsittää seuraavat: suurentunut lymfosyttimäärä ja lymfositosi.
- 7 Hyperferritinemia käsittää seuraavat: hyperferritinemia ja suurentunut seerumin ferritiinipitoisuus.
- 8 Delirium käsittää seuraavat: agitaatio, delirium, desorientaatio, euforinen mielentila, hallusinaatiot, ärtyisyys ja levottomuus.
- 9 Persoonallisuuden muutokset käsittävät seuraavat: tunteiden latistuminen, välinpitämättömyys, persoonallisuuden muutos ja vähentyneet kasvojen ilmeet.
- 10 Enkefalopatia käsittää seuraavat: muistinmenetyks, bradyfrenia, sekavuustila, alentunut tajunnantaso, tarkkaavuuden häiriöt, enkefalopatia, letargia, muistin heikkeneminen, mielen terveyden heikkeneminen, mielen tilan muutos, psymotorinen taantuma ja hidastunut reagointi ärsykkeisiin.
- 11 Motoriset toimintahäiriöt käsittävät seuraavat: agrafia, dysgrafia, silmäluomen ptoosi, mikrografia, motorinen toimintahäiriö, lihaskivyt, lihasspasmit, lihasten kireys, lihaskivyt, lihaskivyt, myoklonus ja parkinsonismi.
- 12 Unihäiriöt käsittävät seuraavat: liikaunisuus, unettomuus, unihäiriöt ja uneliaisuus.
- 13 Afasia käsittää seuraavat: afasia, dysartria, puheen hitaus ja puheen häiriöt.
- 14 Aivohermohermo käsittää seuraavat: Bellin pareesi, aivohermohermo, kasvohermon toimintahäiriö, kasvohermohermo, kasvohermohermo, kolmannen hermon halvaus, kolmoishermon halvaus ja kuudennen hermon halvaus.
- 15 Pareesi käsittää seuraavat: hemipareesi, pareesi ja pohjehermon halvaus.
- 16 Ataksia käsittää seuraavat: ataksia, tasapainohäiriö, dysmetria ja kävelyn häiriöt.
- 17 Perifeerinen neuropatia käsittää seuraavat: perifeerinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia, perifeerinen sensomotorinen neuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia ja polyneuropatia.
- 18 Sydämen rytmihäiriöt käsittävät seuraavat: eteisvärinä, eteislepatus, toisen asteen eteis-kammioikatkos, supraventrikulaarinen takykardia, kammioisälyönnit ja kammiotakykardia.
- 19 Verenvuoto käsittää seuraavat: katetrin kiinnityskohdan verenvuoto, aivoverenvuoto, sidekalvon verenvuoto, kontuusio, nenäverenvuoto, silmäruuhje, verioksentus, veriuloste, hematooma, verivirtsaisuus, veriyskä, maha-suolikanavan loppupään verenvuoto, keuhkoverenvuoto, verkkokalvon verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto, lukinkalvonalainen verenvuoto ja kovakalvonalainen verenvuoto.
- 20 Hengenahdistus käsittää seuraavat: akuutti hengityksen vajaatoiminta, hengenahdistus, rasisuhengenahdistus, hengityksen vajaatoiminta, takypnea ja hengityksen vinkuminen.
- 21 Ripuli käsittää seuraavat: koliitti ja ripuli.
- 22 Munuaisten vajaatoiminta käsittää seuraavat: akuutti munuaissairaus, suurentunut veren kreatiniinipitoisuus, krooninen munuaissairaus, munuaisten vajaatoiminta ja munuaisten toiminnan heikkeneminen.
- 23 Turvotus käsittää seuraavat: kasvojen turvotus, nesteen kertyminen elimistöön, yleistynyt turvotus, hypervolemia, paikallinen turvotus, turvotus, perifeerinen turvotus, suulaan turvotus, silmäkuoppaa ympäröivä turvotus, raajojen turpoaminen, keuhkolaskimoverentungos ja keuhkoedeema.

MMY3002-tutkimuksen 196 potilaasta 20 potilaalla, joilla oli suuremman riskin sairaus, sairaus eteni nopeasti CARVYKTI-infuusiota edeltävässä siltahoidon varhaisvaiheessa, joten he saivat seuraavana hoitona CARVYKTI-valmistetta (ks. kohta 5.1). Näistä potilaista yhdellä (5 %) raportoitiin liikkumiseen vaikuttavaa ja neurokognitiivista toksisuutta, joka oli vaikeusasteeltaan lievää (1. tai 2. aste). Sytokiinioireyhtymää raportoitiin yleisemmin vaikeusasteina 3. aste ja 4. aste (25 %), mukaan lukien sytokiinioireyhtymätapahtumat, joihin liittyi komplisoivina tekijöinä hemofagosyyttinen lymfositosisyysi (10 %) tai disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio (10 %). ICANS-oireyhtymää raportoitiin 3. asteen osalta yleisemmin (35 %) ja vaikeampiasteisena (10 %). Viisi potilasta kuoli CARVYKTI-valmisteseen liittyvien kuolemaan johtaneiden tapahtumien seurauksena (kaksi heistä verenvuotoon hemofagosyyttisen lymfositosisyysin tai disseminoituneen

intravaskulaarisen koagulaation yhteydessä ja kolme heistä kuolemaan johtaneen infektion seurauksena).

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Sytokiinioireyhtymä*

Sytokiinioireyhtymää raportoitiin 83 %:lla potilaista (n = 330); 79 %:lla potilaista (n = 314) oli 1. asteen tai 2. asteen sytokiinioireyhtymätapahtumia, 4 %:lla (n = 15) potilaista oli 3. asteen tai 4. asteen sytokiinioireyhtymätapahtumia ja < 1 %:lla (n = 1) potilaista oli 5. asteen sytokiinioireyhtymätapahtuma. Yhdeksänkymmentäkahdeksan prosenttia potilaista (n = 323) toipui sytokiinioireyhtymästä. Sytokiinioireyhtymän kesto oli ≤ 18 päivää, paitsi yhdellä potilaalla. Tällä yhdellä potilaalla sytokiinioireyhtymä kesti 97 päivää ja siihen liittyi komplisoivana tekijänä sekundaarinen hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi, joka johti myöhemmin potilaan kuolemaan. Yleisimpiä (≥ 10 %) sytokiinioireyhtymään liittyviä oireita ja löydöksiä olivat kuume (81 %), hypotensio (28 %), suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus (ASAT-arvo) (12 %) ja hypoksia (10 %). Ks. ohjeet seurantaan ja hoitoon kohdasta 4.4.

#### *Neurologinen toksisuus*

Neurologista toksisuutta esiintyi 23 %:lla potilaista (n = 89); 5 %:lla (n = 21) potilaista oli 3. asteen tai 4. asteen neurologista toksisuutta ja 1 %:lla (n = 3) potilaista oli 5. asteen neurologista toksisuutta (yhdellä ICANS-oireyhtymän seurauksena, yhdellä neurologisen toksisuuden ja sen aikaan potilaalla olleen parkinsonismin seurauksena ja yhdellä enkefalopatian seurauksena). Lisäksi yksitoista potilasta kuoli ja heillä oli kuoleman aikaan neurologista toksisuutta; kahdeksan kuolemaa johtui infektiosta (näistä kahdella potilaalla oli kuoleman aikaan jäljempänä kuvattuja parkinsonismin oireita ja löydöksiä) ja yksi kuolema aiheutui kustakin seuraavista: hengityksen vajaatoiminta, sydämen toiminnan ja hengityksen pysähtyminen ja parenkyyminsisäinen verenvuoto. Ks. kohdasta 4.4 ohjeet seurantaan ja hoitoon.

#### *ICANS-oireyhtymä (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)*

ICANS-oireyhtymää esiintyi yhdistetyissä tutkimuksissa (n = 396) 11 %:lla potilaista (n = 45); 2 %:lla (n = 7) potilaista oli 3. tai 4. asteen ICANS-oireyhtymä ja < 1 %:lla (n = 1) oli 5. asteen ICANS-oireyhtymä. Oireita olivat afasia, puheen hitaus, dysgrafia, enkefalopatia, alentunut tajunnantaso ja sekavuustila. CARVYKTI-infusiosta ICANS-oireyhtymän ensimmäiseen ilmaantumiskertaan kuluneen ajan mediaani oli 8 päivää (vaihteluväli: 2–15 päivää, paitsi yhdellä potilaalla, jolle se ilmaantui 26. päivänä), ja sen keston mediaani oli 3 päivää (vaihteluväli: 1–29 päivää, paitsi yhdellä potilaalla, joka kuoli 40. päivänä).

#### *Liikkumiseen vaikuttava ja neurokognitiivinen toksisuus, johon liittyy parkinsonismin oireita ja löydöksiä*

Niistä yhdistettyjen tutkimusten 89:stä (n = 396) potilaasta, joille ilmaantui neurotoksisuutta, yhdeksällä miespotilaalla oli neurologista toksisuutta, johon liittyi useita ICANS-oireyhtymästä erottuvia parkinsonismin oireita ja löydöksiä. Parkinsonismin korkeimmat vaikeusasteet olivat 1. aste (n = 1), 2. aste (n = 2) ja 3. aste (n = 6). Parkinsonismin ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 38,0 päivää (vaihteluväli: 14–914 päivää) CARVYKTI-infusiosta. Yksi potilas (3. aste) kuoli 247 päivää CARVYKTI-valmisteen annon jälkeen neurologisen toksisuuden seurauksena ja hänellä oli kuoleman aikaan parkinsonismia. Lisäksi kaksi potilasta (2. aste ja 3. aste) kuoli 162 päivää ja 119 päivää CARVYKTI-valmisteen annon jälkeen infektion seurauksena ja heillä oli kuoleman aikaan parkinsonismia. Yksi potilas (3. aste) toipui. Lopuilla 5 potilaalla oli parhaillaan parkinsonismia, kun CARVYKTI-valmisteen annosta oli kulunut enimmillään 996 päivää. Kaikilla 9 potilaalla oli anamneesissa aiempi sytokiinioireyhtymä (1. asteen n = 1; 2. asteen n = 6; 3. asteen n = 1; 4. asteen n = 1), kun taas 6 potilaalla 9:stä oli aiemmin ollut ICANS-oireyhtymä (1. aste n = 5; 3. aste n = 1).

#### *Guillain-Barrén oireyhtymä*

Guillain-Barrén oireyhtymää raportoitiin yhdistetyissä tutkimuksissa (n = 396) yhdellä potilaalla CARVYKTI-hoidon jälkeen. Vaikka Guillain-Barrén oireyhtymän oireet lievenivät steroidi- ja IVIG-hoidon jälkeen, potilas kuoli 139 päivää CARVYKTI-valmisteen annon jälkeen gastroenteriitin jälkeisen enkefalopatian vuoksi, ja hänellä oli kuoleman aikaan Guillain-Barrén oireyhtymän oireita.

### Perifeerinen neuropatia

Perifeeristä neuropatiaa kehittyi yhdistetyissä tutkimuksissa (n = 396) 27 potilaalle, ja se ilmeni sensorisena, motorisena tai sensomotorisena neuropatiana. Oireiden ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 57 päivää (vaihteluväli: 1–914 päivää), ja perifeerisen neuropatian keston mediaani oli 140 päivää (vaihteluväli: 1–766 päivää), mukaan lukien niillä, joilla oli parhaillaan neuropatiaa. Näistä 27 potilaasta 5:llä oli 3. asteen tai 4. asteen perifeeristä neuropatiaa (joka hävisi 1 potilaalla ilman raportoitua hoitoa; muilla 4 potilaalla perifeerinen neuropatia jatkui, mukaan lukien yhdellä potilaalla, jonka tila koheni deksametasonihoidon jälkeen). Muista 22 potilaasta, joilla oli ≤ 2. asteen perifeeristä neuropatiaa, perifeerinen neuropatia hävisi 6 potilaalla ilman raportoitua hoitoa ja 2 potilaalla duloksetiinihoidon jälkeen, ja lopuilla 10 potilaalla se parhaillaan jatkui.

### Aivohermohalvaus

Aivohermohalvaus ilmaantui yhdistetyissä tutkimuksissa (n = 396) 27 potilaalle. Sen ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 22 päivää (vaihteluväli: 17–101 päivää) CARVYKTI-infusion jälkeen, ja sen häviämiseen kuluneen ajan mediaani oli 56 päivää (vaihteluväli: 1–209 päivää) oireiden ilmaantumisen jälkeen.

### Pitkittynyt ja uusiutunut sytopenia

Valmisteen annon jälkeisenä päivänä (päivä 1) esiintyneitä 3. tai 4. asteen sytopenioita, jotka eivät lieventyneet päivään 30 mennessä 2. asteeseen tai lievemmiksi, olivat trombositopenia (33 %), neutropenia (29 %), lymfopenia (25 %) ja anemia (3 %). Päivänä 60 CARVYKTI-hoidon jälkeen 23 %:lla potilaista oli 3. tai 4. asteen lymfopeniaa, 21 %:lla oli 3. tai 4. asteen neutropeniaa, 7 %:lla oli 3. tai 4. asteen anemiaa ja 4 %:lla oli 3. tai 4. asteen trombositopeniaa sen jälkeen, kun he olivat aluksi toipuneet 3. tai 4. asteen sytopeniasta.

Taulukossa 5 luetellaan valmisteen annon jälkeen ilmaantuneiden sellaisten 3. asteen ja 4. asteen sytopenioiden ilmaantuvuus, jotka eivät olleet lieventyneet 2. asteeseen tai lievemmäksi päivään 30 ja päivään 60 mennessä.

**Taulukko 5. Pitkittyneiden ja uusiutuneiden sytopenioiden ilmaantuvuus CARVYKTI-hoidon jälkeen (n = 396)**

	<b>3./4. aste (%) päivän 1 hoidon jälkeen</b>	<b>Alkuvaiheen 3./4. aste (%) ei lieventynyt<sup>a</sup> ≤ 2. asteeseen päivään 30 mennessä</b>	<b>Alkuvaiheen 3./4. aste (%) ei lieventynyt<sup>a</sup> ≤ 2. asteeseen päivään 60 mennessä</b>	<b>3./4. asteen ilmaantuvuus (%) päivän 60 jälkeen (3./4. asteen alkuvaiheen lievenemisen<sup>a</sup> jälkeen)</b>
Trombositopenia	191 (48 %)	132 (33 %)	76 (19 %)	14 (4 %)
Neutropenia	381 (96 %)	114 (29 %)	44 (11 %)	81 (21 %)
Lymfopenia	391 (99 %)	98 (25 %)	46 (12 %)	90 (23 %)
Anemia	180 (46 %)	11 (3 %)	12 (3 %)	26 (7 %)

<sup>a</sup> Kalenteripäivälle käytetään laboratoriotulosta, jonka toksisuusaste on huonoin. Lievenemisen määritelmä: jos lievenemisjakso ≤ 10 päivää, eri päivinä on oltava kaksi peräkkäistä ≤ 2. asteen tulosta.

Huom.: Analyysiin on otettu mukaan MMY2001- ja MMY2003-tutkimuksissa päivästä 1 päivään 100 tai MMY3002-tutkimuksessa päivään 112 tai seuraavan hoidon alkaessa (sen mukaan, mikä näistä toteutuu ensimmäisenä) arvioidut laboratoriotulokset.

Trombositopenia: 3./4. aste – trombositymäärä < 50 000 solua/mikrol.

Neutropenia: 3./4. aste – neutrofiilimäärä < 1 000 solua/mikrol.

Lymfopenia: 3./4. aste – lymfositymäärä < 0,5 × 10<sup>9</sup> solua/l.

Anemia: 3. aste – hemoglobiinipitoisuus < 80 g/l. 4. astetta ei NCI-CTCAE v5 -kriteerien mukaisesti määritelly laboratorioissa määritetyn määrän perusteella.

Prosenttiosuudet perustuvat hoitoa saaneiden potilaiden lukumäärään.

### Vakavat infektiot

Infektioita ilmaantui 52 %:lle potilaista (n = 206); 17 %:lla potilaista (n = 66) oli 3. asteen tai 4. asteen infektiota, ja 4 %:lla potilaista (n = 17) oli kuolemaan johtanut infektio (COVID-19-infektioon liittyvä keuhkokuume, keuhkokuume, sepsis, *Clostridium difficile* -koliitti, septinen sokki, bronkopulmonaalinen aspergilloosi, pseudomonaksen aiheuttama sepsis, neutropeeninen sepsis ja

keuhkopaise). Yleisimmin raportoituja ( $\geq 2\%$ ) 3. asteen tai vaikeampiasteisia infektoita olivat keuhkokuume, COVID-19-infektioon liittyvä keuhkokuume ja sepsis. Kuumeista neutropeniaa havaittiin 6 %:lla potilaista, ja 2 %:lla oli vakava kuumeinen neutropenia. Ks. ohjeet seurantaan ja hoitoon kohdasta 4.4.

#### *Hypogammaglobulinemia*

Hypogammaglobulinemiaa ilmaantui yhdistetyissä tutkimuksissa ( $n = 396$ ) 30 %:lle potilaista, ja 5 %:lla potilaista oli 3. asteen hypogammaglobulinemia. IgG:n laboratorioarvot pienenivät infuusion jälkeen alle tason 500 mg/dl 91 %:lla (359/396) CARVYKTI-hoitoa saaneista potilaista. Hypogammaglobulinemiaa ilmaantui infuusion jälkeen joko haittavaikutuksena tai IgG:n laboratorioarvon pienenemisenä alle tason 500 mg/dl 92 %:lla (363/396) potilaista. Viisikymmentäkolme prosenttia potilaista sai CARVYKTI-hoidon jälkeen IVIG-hoitoa joko haittavaikutuksen hoitoon tai estohoitona. Ks. ohjeet seurantaan ja hoitoon kohdasta 4.4.

#### *Immunogeenisuus*

CARVYKTI-valmisteen immunogeenisuutta on arvioitu CARVYKTI-valmisteseen sitoutuvien vasta-aineiden havaitsemiseen tarkoitettulla validoidulla määrittelyllä ennen annosta sekä useissa aikapisteissä infuusion jälkeen. Yhdistetyissä tutkimuksissa ( $n = 363$ ) 23 %:lla (83/363) potilaista, joilta oli tarkoituksenmukaisia näyttöjä, todettiin hoidon aikana CAR-vasta-aineiden positiivinen testitulokset. Selkeää näyttöä ei ollut siitä, että CAR:n vasta-aineet vaikuttaisivat CARVYKTI-valmisteen kinetiikkaan alkuvaiheen ekspansioon ja elimistössä pysymisen osalta tai tehoon tai turvallisuuteen.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

CARVYKTI-valmisteen yliannoksen oireista ja jälkiseurauksista ei ole tietoja.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkkeaineet, muut antineoplastiset lääkkeaineet, ATC-koodi: L01XL05.

#### Vaikutusmekanismi

CARVYKTI on B-solujen maturaatioantigeeniin (BCMA) kohdennettu muuntogeenisiä autologisia T-soluja sisältävä immuunihoito, jossa potilaan omat T-solut on ohjelmoitu uudelleen kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodaavalla transgeenillä, joka tunnistaa ja eliminoi BCMA:ta ilmentävät solut. Pääasiassa pahanlaatuiset B-linjan myeloomasolut sekä myöhäisvaiheen B-solut ja plasmakomposiittiset solut ilmentävät BCMA:ta pinnallaan. CARVYKTI-valmisteen CAR-proteiinissa on kaksi BCMA:han kohdentuvaa yhden domeenin vasta-ainetta, joilla on korkea aviditeetti ihmisen BCMA:han; kostimulatorinen 4-1BB-domeeni ja sytoplasminen CD3-zeeta (CD3 $\zeta$ )-signaalidomeeni. BCMA:ta ilmentäviin soluihin sitoutunut CAR-proteiini edistää T-solujen aktivaatiota ja ekspansiota sekä kohdesolujen eliminaatiota.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Yhteisviljelykokeet *in vitro* osoittivat, että siltakabtageneinautoleuseelivälitteinen sytotoksisuus ja sytokiinin vapautuminen (interferonigamma [IFN- $\gamma$ ], tuumorinekroositekijäalfa [TNF- $\alpha$ ], interleukiini [IL]-2) olivat BCMA:sta riippuvaisia.

## Kliininen teho ja turvallisuus

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

MMY2001 oli avoin, yhden hoitoryhmän, faasin 1b/2 monikeskustutkimus, jossa arvioitiin CARVYKTI-hoidon tehoa ja turvallisuutta aikuisille potilaille, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton multipple myelooma ja jotka olivat saaneet vähintään kolmea myeloomaan tarkoitettua hoitolinjaa, mukaan lukien proteasomin estäjä, immuunivasteen muuntajaa ja CD38:n vasta-ainetta, ja joiden sairaus oli edennyt viimeisimmän hoidon aikana tai 12 kuukauden kuluessa sen jälkeen. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla tiedettiin olevan aktiivinen keskushermoston sairaus tai joilla oli aiemmin ollut merkittävä keskushermoston sairaus, mukaan lukien keskushermoston multipple myelooma, jotka olivat aiemmin altistuneet muille anti-BCMA-hoidoille, joille oli tehty allogeeninen kantasolusiirto afereesia edeltäneiden 6 kuukauden aikana tai joilla oli parhaillaan käynnissä oleva immunosuppressiivinen hoito, kreatiniinipuhdistuma oli < 40 ml/min, absoluuttinen lymfosyyttipitoisuus oli < 300/mikrol, maksan transaminaasit olivat > 3-kertaiset normaalien viitearvojen ylärajaan nähden, sydämen ejektiofraktio oli < 45 % tai joilla oli aktiivinen vakava infektio.

Leukaferesi tehtiin yhteensä 113 potilaalle, ja CARVYKTI-hoito valmistettiin kaikille potilaille. Kuusitoista potilasta ei saanut CARVYKTI-hoitoa (n = 12 leukaferesin jälkeen ja n = 4 lymfosyyttejä vähentävän hoidon jälkeen), koska potilas joko vetäytyi tutkimuksesta (n = 5), sairaus eteni (n = 2) tai potilas kuoli (n = 9).

Hoitoa saaneilla 97 potilaalla leukaferesimateriaalin vastaanottopäivämäärästä valmistuspaikassa infuusiolääkevalmisteen vapauttamiseen kulunut aika (mediaani) oli 29 päivää (vaihteluväli: 23–64 päivää), ja ensimmäisestä leukaferesistä CARVYKTI-infuusion kulunut aika (mediaani) oli 47 päivää (vaihteluväli: 41–167 päivää).

Leukaferesin jälkeen ennen CARVYKTI-infuusiota 73 potilasta yhteensä 97 potilaasta (75 %) sai siltahoitoa. Yleisimpiä siltahoitoon ( $\geq 20$  %:lla potilaista) käytettyjä lääkkeitä olivat deksametasoni 62 potilaalla (63,9 %), bortetsomibi 26 potilaalla (26,8 %), syklofosfamidi 22 potilaalla (22,7 %) ja pomalidomidi 21 potilaalla (21,6 %).

CARVYKTI annettiin kertainfuusiona laskimoon 5–7 päivää lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian (300 mg/m<sup>2</sup> syklofosfamidia laskimoon päivittäin ja 30 mg/m<sup>2</sup> fludarabiinia laskimoon päivittäin kolmen päivän ajan) aloittamisen jälkeen. Yhdeksänkymmentäseitsemän potilasta sai CARVYKTI-hoitoa annoksina (mediaani)  $0,71 \times 10^6$  CAR-positiivista elinkykyistä T-solua/kg (vaihteluväli: 0,51–0,95  $\times 10^6$  solua/kg). Kaikki potilaat otettiin sairaalahoitoon CARVYKTI-infuusiota varten ja vähintään 10 päiväksi sen jälkeen.

**Taulukko 6. Tiivistelmä potilaiden demografisista ja lähtötilanteen ominaisuuksista**

<b>Analyysitietue</b>	<b>Kaikki hoitoa saaneet (n = 97)</b>	<b>Potilaat, joille tehtiin leukaferesi (n = 113)</b>
<b>Ikä (vuotta)</b>		
Ikäryhmä n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65–75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Mediaani (vaihteluväli)	61,0 (43–78)	62 (29–78)
<b>Sukupuoli</b>		
Miehiä n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Naisia n (%)	40 (41)	48 (42,5)
<b>Etninen tausta</b>		
Amerikan intiaani tai Alaskan alkuperäiskansa	1 (1)	1 (1)
Aasialainen	1 (1)	1 (1)
Mustaihoinen tai afroamerikkalainen	17 (17,5)	17 (15)

Havaijin tai muiden Tyynenmeren saarten alkuperäiskansa	1 (1)	1 (1)
Valkoihoinen	69 (71)	83 (73,5)
Useita	0	0
Ei raportoitu	8 (8)	10 (9)
<b>ECOG-pisteet ennen infuusiota n (%)</b>		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
<b>ISS-luokitus tutkimuksen lähtötilanteessa n (%)</b>		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
<b>Kreatiniinipuhdistuma/eGFR (MDRD) (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>		
Mediaani (vaihteluväli)	88,44 (41,8–242,9)	73,61 (36,2–177,8)
<b>Multippelin myelooman diagnoosin saamisesta tutkimukseen mukaan tuloon kulunut aika (vuotta)</b>		
Mediaani (vaihteluväli)	5,94 (1,6–18,2)	5,73 (1,0–18,2)
<b>Ekstramedullaarisia plasmasytoomia n (%)</b>		
Kyllä	13 (13)	NA <sup>a</sup>
Ei	84 (87)	NA <sup>a</sup>
<b>Sytogeneettinen riski tutkimuksen lähtötilanteessa n (%)</b>		
Tavanomainen riski	68 (70)	70 (62)
Suuri riski	23 (24)	28 (25)
Del17p	19 (20)	22 (19,5)
t (4;14)	3 (3)	5 (4)
t (14;16)	2 (2)	3 (3)
Ei tiedossa	6 (6)	15 (13)
<b>BCMA:ta ilmentävä kasvain (%)</b>		
Mediaani (vaihteluväli)	80 (20–98)	80 (20–98)
<b>Multippeliin myeloomaan aiemmin saatujen hoitolinjojen lukumäärä</b>		
Mediaani (vaihteluväli)	6 (3–18)	5 (3–18)
<b>Aiempi hoito proteaasin estäjän, immuunivasteen muuntajan ja CD38:n vasta-aineen yhdistelmällä n (%)</b>	97 (100)	113 (100)
<b>Aiempi autologinen kantasolusiirto n (%)</b>	87 (90)	99 (88)
<b>Aiempi allogeeninen kantasolusiirto n (%)</b>	8 (8)	8 (7)
<b>Hoitoon reagoimaton jossakin hoitovaiheessa n (%)</b>	97 (100)	113 (100)
<b>Reagoimaton proteaasin estäjän, immuunivasteen muuntajan ja CD38:n vasta-aineen yhdistelmään n (%)</b>	85 (88)	100 (88,5)
<b>Reagoimaton edelliseen hoitolinjaan n (%)</b>	96 (99)	112 (99)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ISS = International Staging System; NA = ei soveltu (not applicable).

<sup>a</sup> Plasmasytoomia ei arvioitu ennen lymfosyyttien vähentämistä.

Tehoa koskevat tulokset perustuivat riippumattoman arviointikomitean (Independent Review Committee) IMWG-kriteerien perusteella arvioimaan kokonaisvastelukuun (ks. taulukko 7).

**Taulukko 7. MMY2001-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset**

<b>Analyysitietue</b>	<b>Kaikki hoitoa saaneet (n = 97)</b>	<b>Potilaat, joille tehtiin leukaferesiisi (n = 113)</b>
<b>Kokonaisvasteluku (sCR<sup>a</sup> + VGPR + PR) n (%)</b> 95 %:n luottamusväli (%)	95 (97,9) (92,7–99,7)	95 (84,1) (76,0–90,3)
Täydellinen vaste lisäehdoin ( <i>stringent complete response</i> , sCR) <sup>a</sup> n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
Erittäin hyvä osittainen vaste ( <i>very good partial response</i> , VGPR) n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
Osittainen vaste ( <i>partial response</i> , PR) n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
<b>Vasteen kesto</b> (kuukautta) <sup>b</sup> Mediaani (95 %:n luottamusväli)	NE (28,3–NE)	-
Vasteen kesto, jos paras vaste on täydellinen vaste lisäehdoin <sup>a</sup> (kuukautta) Mediaani (95 %:n luottamusväli)	NE (28,3–NE)	-
<b>Vasteeseen kulunut aika</b> (kuukautta) Mediaani (vaihteluväli)	0,95 (0,9–10,7)	-
<b>MRD-negatiivisia</b> n (%) <sup>c</sup> 95 %:n luottamusväli (%)	56 (57,7) (47,3–67,7)	56 (49,6) (40,0–59,1)
MRD-negatiivisia potilaita, joilla täydellinen vaste lisäehdoin n (%) <sup>c</sup> 95 %:n luottamusväli (%)	42 (43,3) (33,3–53,7)	42 (37,2) (28,3–46,8)

MRD = minimaalinen jäännöstauti (*Minimal Residual Disease*), NE = ei arvioitavissa (*not estimable*)

Huom.: Perustuu 28 kuukauden (mediaani) seurantaan.

<sup>a</sup> Kaikki täydelliset vasteet olivat täydellisiä vasteita lisäehdoin.

<sup>b</sup> Vasteen keston arvioidut osuudet olivat 24 kuukauden aikapisteessä 60,3 % (95 %:n luottamusväli: 49,6 %–69,5 %) ja 30 kuukauden aikapisteessä 51,2 % (95 %:n luottamusväli: 39,0 %–62,1 %).

<sup>c</sup> Vain MRD-arviot (testausraja 10<sup>-5</sup>) 3 kuukauden kuluessa täydellisen vasteen / täydellisen vasteen lisäehdoin saavuttamisesta kuolemaan / taudin etenemiseen / seuraavaan hoitoon (poissulku) huomioidaan. Kaikki täydelliset vasteet olivat täydellisiä vasteita lisäehdoin. MRD:n negatiivisuusosuus ([%] 95 %:n luottamusväli) arvioitavissa olleilla potilailla (n = 61) oli 91,8 % (81,9 %–97,3 %).

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

MMY3002 on avoin, satunnaistettu faasin 3 monikeskustutkimus, jossa arvioidaan CARVYKTI-valmisteen tehoa potilaille, joilla on uusiutunut ja lenalidomidihoitoon reagoimaton multippleli myelooma ja jotka ovat aiemmin saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitolinjaa, mukaan lukien proteasomin estäjää ja immuunivasteen muuntajaa. Yhteensä 419 potilasta satunnaistettiin saamaan joko afereesin, siltahoidon, lymfosyyttejä vähentävän hoidon ja CARVYKTI-hoidon sekvenssiä (n = 208) tai tavanomaista hoitoa, joka käsitti lääkärin valinnan mukaan daratumumabia, pomalidomidia ja deksametasonia tai bortetsomibia, pomalidomidia ja deksametasonia (n = 211).

Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla tiedettiin olevan aktiivinen keskushermoston affisio tai oli aiemmin ollut keskushermoston affisio, joilla oli kliinisiä merkkejä multipplelistä myeloomasta aiheutuvasta aivokalvojen affisiosta, joilla anamneesissa oli Parkinsonin tauti tai muu hermostoa rappeuttava sairaus, jotka olivat aiemmin altistuneet muille anti-BCMA-hoidoille tai joille oli tehty mihin tahansa kohteeseen kohdentunut CAR-T-soluhoito, joille oli tehty allogeninen kantasolusiirto afereesia edeltäneiden 6 kuukauden aikana tai joilla oli parhaillaan käynnissä immunosuppressiivinen hoito tai joille oli tehty autologinen kantasolusiirto afereesia edeltäneiden 12 viikon aikana.

Näistä satunnaistetuista 419 potilaasta (208 satunnaistettiin saamaan CARVYKTI-hoitoa ja 211 saamaan tavanomaista hoitoa) 57 % oli miehiä, 75 % oli valkoihoisia, 3 % oli mustaihoisia tai afroamerikkalaisia ja 7 % oli latinalaisamerikkalaisia. Potilaiden iän mediaani oli 61 vuotta (vaihteluväli: 28–80 vuotta). Potilaat olivat saaneet kahta aiempaa hoitolinjaa (mediaani 2; vaihteluväli: 1–3) ja 85 % potilaista oli saanut aiemmin autologisen kantasolusiirron. Yhdeksälläkymmenelläyhdeksällä prosentilla potilaista sairaus ei ollut reagoinut viimeisimmän

hoitolinjan hoitoon. Neljälläkymmenellä kahdeksalla prosentilla sairaus ei ollut reagoinut johonkin proteasomin estäjään ja 100 %:lla sairaus ei ollut reagoinut johonkin immuunivasteen muuntajaan.

Kaikille CARVYKTI-ryhmään satunnaistetuille 208 potilaalle tehtiin afereesi. Kaikki 208 satunnaistettua potilasta sai afereesin jälkeen, ennen CARVYKTI-valmisteen saamista, tutkimussuunnitelman mukaista siltahoitoa (tavanomainen hoito). Näistä 208 potilaasta 12 potilasta ei saanut CARVYKTI-hoitoa sairauden etenemisen (n = 10) tai kuoleman (n = 2) vuoksi ja 20 potilaalla sairaus eteni ennen CARVYKTI-infusiota, mutta heille voitiin antaa CARVYKTI-valmistetta seuraavana hoitona.

Niillä 176 potilaalla, jotka saivat CARVYKTI-valmistetta tutkimushoitona, afereesimateriaalin vastaanottopäivämäärästä valmistuspaikassa infuusiolääkevalmisteen vapauttamiseen kulunut aika (mediaani) oli 44 päivää (vaihteluväli: 25–127 päivää), ja ensimmäisestä afereesista CARVYKTI-infuusion kulunut aika (mediaani) oli 79 päivää (vaihteluväli: 45–246 päivää).

CARVYKTI annettiin kertainfuusiona laskimoon 5–7 päivää lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian (300 mg/m<sup>2</sup> syklofosfamidia laskimoon päivittäin ja 30 mg/m<sup>2</sup> fludarabiinia laskimoon päivittäin kolmen päivän ajan) aloittamisen jälkeen annoksena (mediaani)  $0,71 \times 10^6$  CAR-positiivista elinkykyistä T-solua/kg (vaihteluväli: 0,39–1,07  $\times 10^6$  solua/kg).

Ensisijainen tehon mittari oli etenemättömyysaika (progression-free survival, PFS), joka analysoitiin hoitoaikeen mukaisen (Intent-To-Treat, ITT) analyysitietueen perusteella (taulukko 8 ja kuva 1). Seurannan kestänyt 15,9 kuukautta (mediaani) etenemättömyysajan mediaani oli tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 11,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 9,7–13,8) ja CARVYKTI-hoitoa saaneessa ryhmässä se ei ollut arvioitavissa (95 %:n luottamusväli: 22,8 – ei arvioitavissa) (riskitiheyksien suhde [HR]: 0,26 [95 %:n luottamusväli: 0,18–0,38]). Arvioitu etenemättömyysaikaosuus 12 kuukauden aikapisteessä oli CARVYKTI-ryhmässä 75,9 % (95 %:n luottamusväli: 69,4–81,1 %) ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 48,6 % (95 %:n luottamusväli: 41,5–55,3 %). Arvioitua vasten keston mediaania ei ole saavutettu CARVYKTI-ryhmässä. Tavanomaisen hoidon ryhmässä arvioitu vasten keston mediaani oli 16,6 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 12,9 – ei arvioitavissa). 15,9 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen kokonaiselossaolon mediaani ei ollut CARVYKTI-ryhmässä arvioitavissa (95 %:n luottamusväli: ei arvioitavissa – ei arvioitavissa) ja oli tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 26,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 22,5 – ei arvioitavissa) (riskitiheyksien suhde: 0,78 [95 %:n luottamusväli: 0,50–1,20]; p-arvo = 0,2551). 28,7 kuukauden (mediaani) seurannan päivitetty kokonaiselossaolon tulokset esitetään taulukossa 8 ja kuvassa 2.

**Taulukko 8. MMY3002-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset (hoitoaikeen mukainen [ITT] analyysitietue)**

	<b>CARVYKTI (n = 208)</b>	<b>Tavanomainen hoito (n = 211)</b>
<b>Etenemättömyysaika<sup>a</sup></b>		
Tapahtumien lukumäärä, n (%)	65 (31,3)	122 (57,8)
Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli) <sup>b</sup>	NE (22,8–NE)	11,8 (9,7–13,8)
Riskitiheyksien suhde (HR) (95 %:n luottamusväli) <sup>c</sup>	0,26 (0,18–0,38)	
p-arvo <sup>d</sup>	< 0,0001	
<b>Täydellisen tai sitä paremman vasten osuus (Complete Response or Better Rate)<sup>a</sup>, % (95 %:n luottamusväli)</b>	73,1 (66,5–79,0)	21,8 (16,4–28,0)
p-arvo <sup>e</sup>	< 0,0001	
<b>Kokonaisvasteluku (ORR)<sup>a</sup>, % (95 %:n luottamusväli)</b>	84,6 (79,0–89,2)	67,3 (60,5–73,6)
p-arvo <sup>e</sup>	< 0,0001	
<b>MRD-negatiivisten kokonaisosuus, % (95 %:n luottamusväli)</b>	60,6 (53,6–67,3)	15,6 (11,0–21,3)
p-arvo <sup>f</sup>	< 0,0001	



Kokonaiselossaololuku (OS)		
Tapahtumien lukumäärä, n (%)	48 (23,1)	77 (36,5)
Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli) <sup>b</sup>	NE (NE–NE)	NE (34,0–NE)
Riskitiheyksien suhde (HR) (95 %:n luottamusväli) <sup>g</sup>	0,57 (0,40–0,83)	

NE = ei arvioitavissa (*not estimable*); MRD = minimaalinen jäännöstauti (*minimal residual disease*)

Huom.: Etenemättömyysaika, vasteluku ja MRD-negatiivisten kokonaisuus perustuvat 15,9 kuukauden (mediaani) seurantaan. Kokonaiselossaololuku perustuu 28,7 kuukauden (mediaani) seurantaan.

<sup>a</sup> IMWG:n (International Myeloma Working Group) konsensuslausunnon mukainen tietokonealgoritmilla arvioituna.

<sup>b</sup> Kaplan-Meierin estimaatti.

<sup>c</sup> Perustuu ositettuun Coxin verrannollisten uhkien malliin; mukana vain etenemättömyysaikaa koskevat tapahtumat, jotka todettiin yli 8 viikkoa satunnaistamisen jälkeen. Riskitiheyksien suhde < 1 osoittaa edun CARVYKTI-ryhmän suhteen. Ositus perustui kaikissa ositetuissa analyyseissä tutkijan valintaan (PvD tai DPd), ISS-levinneisyysasteeseen (I, II, III) ja aiempien hoitolinjojen lukumäärään (1 vs. 2 tai 3) satunnaistamisen mukaisesti.

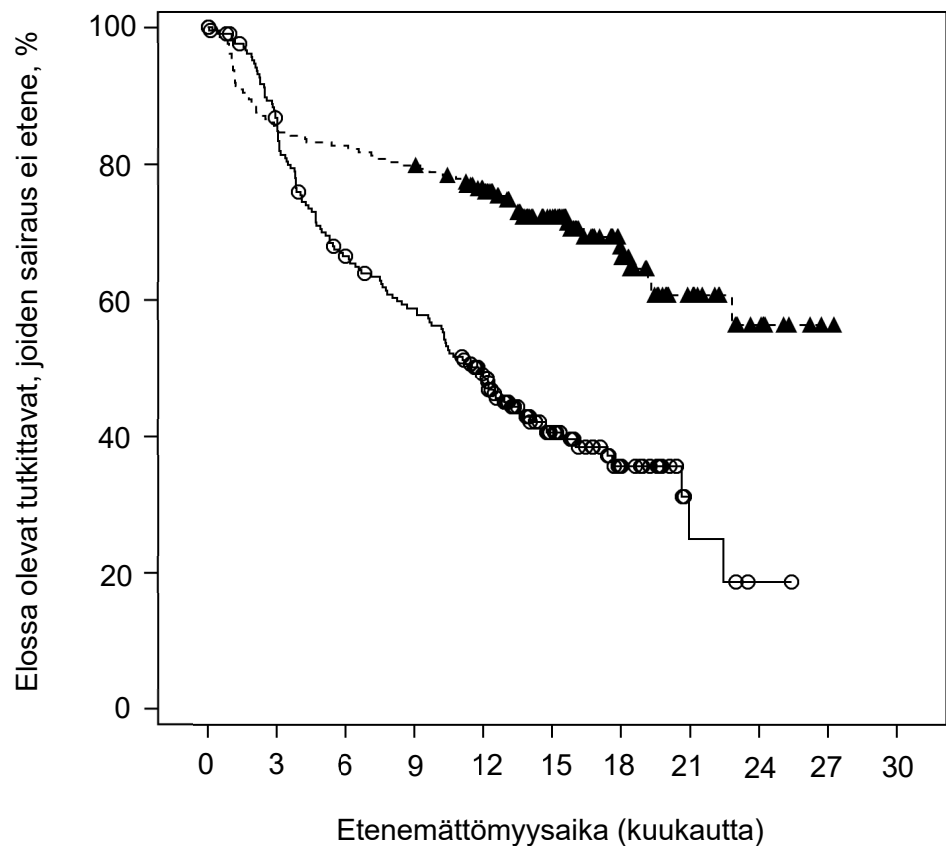
<sup>d</sup> Osituspainotettu log-rank-testi (log-rank-tilaston painotus 0 satunnaistamisen jälkeisten ensimmäisten 8 viikon ajan ja sen jälkeen 1).

<sup>e</sup> Ositettu Cochran-Mantel-Haenszelin khi-neliötesti.

<sup>f</sup> Fisherin eksakti testi.

<sup>g</sup> Perustuu ositettuun Coxin verrannollisten uhkien malliin. Riskitiheysuuhde < 1 osoittaa edun CARVYKTI-ryhmän suhteen.

**Kuva 1. MMY3002-tutkimuksen etenemättömyysajan Kaplan-Meierin käyrä (hoitoaikeen mukainen analyysitietue)**



Riskinalaisia tutkittavia

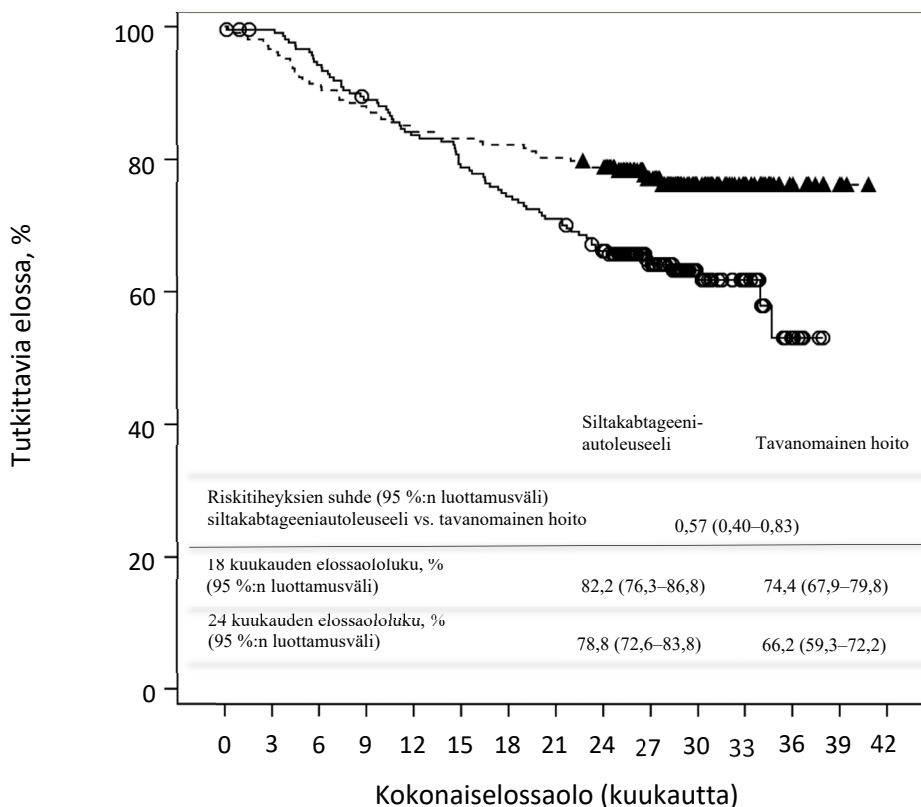
Tavanomaista hoitoa saanut ryhmä	211	176	133	116	88	46	20	4	1	0	0
Siltakabtageeniautoleuseeliryhmä	208	177	172	166	146	94	45	22	9	1	0

—○— Tavanomaista hoitoa saanut ryhmä    - - - - ▲ - - - - Siltakabtageeniautoleuseeliryhmä

Huom.: Hoitoaikeen mukainen analyysitietue käsittää tutkittavat, jotka satunnaistettiin tutkimuksessa.

Niillä 176 potilaalla, jotka saivat CARVYKTI-valmistetta tutkimushoitona, etenemättömyysajan (PFS) mediaani ei ollut arvioitavissa (95 %:n luottamusväli: ei arvioitavissa – ei arvioitavissa) ja 12 kuukauden etenemättömyysaikaosuus oli 89,7 %. Näiden potilaiden kokonaisvasteluku (ORR) oli 99,4 % (95 %:n luottamusväli: 96,9–100,0 %). Täydellisen vasteen (CR) / täydellisen vasteen lisäehdoin (sCR) osuus oli 86,4 % (95 %:n luottamusväli: 80,4–91,1 %).

**Kuva 2. MMY3002-tutkimuksen kokonaiselossaolon Kaplan-Meierin käyrä (hoitoaikkeen mukainen analyysitietue)**



Riskinalaisia tutkittavia	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Tavanomaista hoitoa saanut ryhmä	211	207	196	184	173	163	154	147	134	85	44	23	7	0	0
Siltakabtageneiautoleuseeliryhmä	208	201	190	183	175	173	171	167	163	109	58	31	12	3	0

—○— Tavanomaista hoitoa saanut ryhmä    ---▲--- Siltakabtageneiautoleuseeliryhmä

Huom.: Hoitoaikkeen mukainen analyysitietue käsittää tutkittavat, jotka satunnaistettiin tutkimukseen. Kokonaiselossaolo perustuu 28,7 kuukauden (mediaani) seurantaan.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset CARVYKTI-valmisteen käytöstä multippelin myelooman hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

### 5.2 Farmakokinetiikka

CARVYKTI-valmisteen farmakokinetiikkaa arvioitiin MMY2001-tutkimuksessa 97:llä uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavalla aikuisella potilaalla, jotka saivat CARVYKTI-kertainfuusion annoksena (mediaani)  $0,71 \times 10^6$  CAR-positiivista elinkykyistä T-solua/kg (vaihteluväli:  $0,51-0,95 \times 10^6$  solua/kg).

CARVYKTI-kertainfuusion antamista seurasi aluksi ekspansiovaihe ja sen jälkeen nopea väheneminen ja sitten hitaampi väheneminen. Yksilöiden välillä havaittiin kuitenkin suurta vaihtelua.

**Taulukko 9. CARVYKTI-valmisteen farmakokineettiset parametrit multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla**

Parametri	Tilastollinen tiivistelmä	n = 97
$C_{max}$ (kopiota/mikrog genomista DNA:ta)	Keskiarvo (keskihajonta), n	48 692 (27 174), 97
$t_{max}$ (vrk)	Mediaani (vaihteluväli), n	12,71 (8,73–329,77), 97
AUC <sub>0-28d</sub> (kopiota*vrk/mikrog genomista DNA:ta)	Keskiarvo (keskihajonta), n	504 496 (385 380), 97
AUC <sub>0-last</sub> (kopiota*vrk/mikrog genomista DNA:ta)	Keskiarvo (keskihajonta), n	1 098 030 (1 387 010), 97
AUC <sub>0-6m</sub> (kopiota*vrk/mikrog genomista DNA:ta)	Keskiarvo (keskihajonta), n	1 033 373 (1 355 394), 96
$t_{1/2}$ (vrk)	Keskiarvo (keskihajonta), n	23,5 (24,2), 42
$t_{last}$ (vrk)	Mediaani (vaihteluväli), n	125,90 (20,04–702,12), 97

Kaikilla potilailla havaittiin solujen ekspansion jälkeen CARVYKTI-valmisteen elimistössä pysymisjakso. Analyysiajankohtana (n = 65) ääreisveren CAR-transgeenipitoisuuden palautumiseen annosta edeltävälle lähtötilanteen tasolle kulunut aika (mediaani) oli noin 100 päivää (vaihteluväli: 28–365 päivää) infuusion jälkeen. CARVYKTI-valmisteen farmakokinetiikkaa arvioitiin MMY3002-tutkimuksessa 176:lla lenalidomidiin reagoimatonta multipplia myeloomaa sairastavalla aikuisella potilaalla, ja arviot olivat yleisesti yhdenmukaiset MMY2001-tutkimuksen arvioiden kanssa.

Luuytimessä havaittavissa oleva CARVYKTI-altistus osoittaa, että CARVYKTI jakautuu systeemisestä verenkierrosta luuytimeen. Veren transgeenipitoisuuden tavoin myös luuytimen transgeenipitoisuus pieneni ajan mittaan ja siinä oli suurta vaihtelua yksilöiden välillä.

#### Erityisryhmät

Ikä (vaihteluväli: 27–78 vuotta) ei vaikuttanut CARVYKTI-valmisteen farmakokinetiikkaan ( $C_{max}$  ja AUC<sub>0-28d</sub>) < 65-vuotiaat (n = 215; 64,8 %), 65–75-vuotiaat (n = 105; 31,6 %) ja > 75-vuotiaat (n = 12; 3,6 %) potilaat mukaan lukien.

Myöskään sukupuoli, paino ja etninen tausta eivät vaikuttaneet CARVYKTI-valmisteen farmakokinetiikkaan ( $C_{max}$  ja AUC<sub>0-28d</sub>).

#### Munuaisten vajaatoiminta

CARVYKTI-valmisteella ei ole tehty munuaisten vajaatoimintaa koskevia tutkimuksia. Potilailla, joilla oli lievä munuaisten toimintahäiriö (60 ml/min ≤ kreatiniinipuhdistuma [CrCl] < 90 ml/min) tai keskivaikea munuaisten toimintahäiriö (30 ml/min ≤ kreatiniinipuhdistuma [CrCl] < 60 ml/min), CARVYKTI-valmisteen  $C_{max}$  ja AUC<sub>0-28d</sub> olivat samankaltaiset kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali (CrCl ≥ 90 ml/min).

#### Maksan vajaatoiminta

CARVYKTI-valmisteella ei ole tehty maksan vajaatoimintaa koskevia tutkimuksia. CARVYKTI-valmisteen  $C_{max}$  ja AUC<sub>0-28d</sub> olivat samankaltaiset potilailla, joilla oli lievä maksan toimintahäiriö ([kokonaisbilirubiini ≤ normaaliarvojen yläraja eli ULN ja aspartaattiaminotransferaasi > ULN] tai [ULN < kokonaisbilirubiini ≤ 1,5 kertaa ULN]) ja joiden maksan toiminta oli normaali.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

CARVYKTI muodostuu muokatuista ihmisen T-soluista, minkä vuoksi ei ole edustavia *in vitro* -määryksiä, *ex vivo* -malleja eikä *in vivo* -malleja, joilla ihmisperäisen valmisteen toksikologiaa ominaisuuksia voitaisiin selvittää tarkasti. Näin ollen lääkevalmisteen kehityksen aikana ei tehty perinteisiä toksikologiaa tutkimuksia.

#### Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Genotoksisuus- tai karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

CARVYKTI-valmisteen valmistuksenaikaista insertiomutageneesin riskiä autologisten ihmisen T-solujen integroituvaan lentivirusvektoriin transduktion jälkeen selvitettiin arvioimalla vektorin integroitumista CARVYKTI-valmisteessa ennen infuusiota. Tämä genomin insertiokohdan analyysi tehtiin 6 multipplia myeloomaa sairastavan potilaan 7 näytteestä ja 3 terveen luovuttajan 3 näytteestä valmistetuista CARVYKTI-valmisteista. Huolenaiheena olleiden geenien läheisyydessä ei havaittu preferentiaalista integraatiota.

#### Lisääntymistoksikologia

CARVYKTI-valmisteella ei ole tehty lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia eläinkokeita. CARVYKTI-valmisteen vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tehty tutkimuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Cryostor CS5 (sisältää dimetyylisulfoksidia)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

9 kuukautta

Sulatettu valmiste: enintään 2,5 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C). CARVYKTI-infuusio on annettava heti sulatuksen jälkeen, ja infuusio pitää saattaa loppuun 2,5 tunnin kuluessa sulattamisesta.

### **6.4 Säilytys**

CARVYKTI-valmistetta on säilytettävä ja kuljetettava nestetyypen höyryfaasissa ( $\leq -120$  °C), ja valmisteen on pysyttävä jäätyneenä, kunnes potilas on valmis hoitoon. Näin varmistetaan, että potilaille on käytettävissä elinkykyisiä soluja.

Sulatettua lääkevalmistetta ei saa ravistaa, pakastaa uudelleen eikä säilyttää jääkaapissa.

Pidä infuusiopussi alumiinisessa pakastussäiliössä.

Sulatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten**

Eteenivinyyliajetaatti (EVA) -infuusiopussi, jossa sinetöity lisäysletku ja käytettävissä kaksi neulaporttia; infuusiopussit sisältävät joko 30 ml (50 ml:n pussi) tai 70 ml (250 ml:n pussi) soludispersiota.

Jokainen infuusiopussi on pakattu alumiiniseen pakastussäiliöön.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

CARVYKTI-valmistetta ei saa sädettää, sillä sädetyt voi inaktivoida lääkevalmisteen.

#### Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

CARVYKTI on kuljetettava hoitopaikan sisällä suljetuissa, hajoamattomissa ja vuotamattomissa pakkauksissa.

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. CARVYKTI-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä käsineitä, suojavaatetusta ja silmiensuojaimia), jotta vältetään infektioautien mahdollinen tarttuminen. CARVYKTI on pidettävä  $\leq -120\text{ }^{\circ}\text{C}$ :ssa koko ajan siihen saakka, kunnes pussin sisältö sulatetaan infuusiota varten.

#### Valmistelu ennen antamista

CARVYKTI-valmisteen sulatus ja infuusio pitää koordinoita. Infuusion antoajankohta pitää varmistaa etukäteen, ja sulatuksen aloittamisaika on ajoitettava siten, että CARVYKTI on saatavissa infuusiota varten, kun potilas on valmiina. Lääkevalmiste pitää antaa välittömästi sulatuksen jälkeen, ja infuusio pitää saattaa loppuun 2,5 tunnin kuluessa sulatuksesta.

- Ennen CARVYKTI-valmisteen valmistelua on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa CARVYKTI-pakastussäiliöön ja eräselosteeseen merkittyjä potilaan tunnistetietoja. CARVYKTI-infusiopussia ei pidä ottaa pakastussäiliöstä, jos sen potilaskohtaiset tiedot eivät vastaa hoidettavan potilaan tietoja.
- Kun potilaan henkilöllisyys on varmistettu, CARVYKTI-infusiopussi otetaan pakastussäiliöstä.
- Infusiopussi on ennen sulatusta ja sulatuksen jälkeen tarkistettava murtumien ja halkeamien varalta. Jos pussi ei ole täysin ehjä, älä käytä valmistetta, vaan ota yhteyttä **Janssen Cilag International NV**:hen.

#### *Sulatus*

- Ennen sulatusta infusiopussi asetetaan suljettavaan muovipussiin.
- Sulata CARVYKTI  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ :ssa joko vesihauteessa tai kuivasulatuslaitteessa, kunnes infusiopussissa ei näy enää jäätä. Sulatuksen kokonaiskesto (sulatuksen aloittamisesta sulatuksen loppuun) saa olla enintään 15 minuuttia.
- Infusiopussi poistetaan suljettavasta muovipussista ja pyyhitään kuivaksi. Infusiopussin sisältöä sekoitetaan varovasti paakkuuntuneen soluainekseen hajottamiseksi. Jos valmisteesä näkyy solupaakkuuntumia, infusiopussin sisällön varovaisesti sekoittamista jatketaan. Pienten soluainespaakkujen pitäisi hajota varovaisella manuaalisella sekoituksella. CARVYKTI-valmistetta ei saa esisuodattaa toiseen astiaan, pestä, sentrifugoida eikä suspendoida muuhun elatusaineeseen ennen infuusiota.
- Sulatettu lääkevalmiste ei saa jäätyä uudelleen eikä sitä saa säilyttää kylmässä.

#### *Antaminen*

- CARVYKTI on tarkoitettu vain autologiseen kertakäyttöön.
- Ennen infuusiota ja toipumisjakson aikana on varmistettava, että saatavilla on tosilitsumabia sekä ensiapuvälineet.
- Varmista, että potilaan henkilöllisyys vastaa CARVYKTI-infusiopussiin ja eräselosteeseen merkittyjä potilaan tunnistetietoja. Älä infusoi CARVYKTI-valmistetta, jos valmisteen potilaskohtaiset tiedot eivät vastaa hoidettavan potilaan tietoja.
- Sulatetun CARVYKTI-infusiopussin koko sisältö pitää antaa huoneenlämmössä ( $20\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) infuusiona laskimoon 2,5 tunnin kuluessa sulatuksesta infuusiolaitteistolla, jossa on kiinteä (in-line) suodatin. Infuusion kesto on tavallisesti alle 60 minuuttia.
- Leukosyyttejä poistavaa suodatinta EI SAA käyttää.
- Sekoita pussin sisältöä varovasti CARVYKTI-infuusion aikana solupaakkujen hajottamiseksi.
- Kun pussin koko sisältö on infusoitu, huuhtelee infuusioletku ja kiinteä (in-line) suodatin  $9\text{ mg/ml}$  ( $0,9\text{ }\%$ ) natriumkloridi-injektionesteellä. Näin varmistetaan, että kaikki lääkevalmiste on annettu.

#### Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki materiaalit, jotka ovat olleet kosketuksissa CARVYKTI-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on käsiteltävä, ja se on hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisena jätteenä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

Vahinkoaltistumisen tapahduttua on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat mahdollisesti joutuneet kosketuksiin CARVYKTI-valmisteen kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/22/1648/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. toukokuuta 2022  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. maaliskuuta 2024

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

**A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteeseen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteeseen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).



- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

### **Valvottu jakeluohjelma ja tosilitsumabin saatavuus**

CARVYKTI-hoitoon liittyvän sytokiinioireyhtymän (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi mukaan lukien) ja neurotoksisuuden (ICANS ja muu neurotoksisuus mukaan lukien) riskien minimoimiseksi myyntiluvan haltija varmistaa, että CARVYKTI-valmistetta toimittavat vain valvotun jakeluohjelman mukaiset pätevät keskuukset, jotta:

- hoitokeskuksessa varmistetaan ennen CARVYKTI-infuusiota yhden tosilitsumabiannoksen välitön saatavuus kullekin potilaalle. Hoitokeskuksessa on oltava lisäannos tosilitsumabia saatavissa aina 8 tunnin kuluessa kustakin edellisestä annoksesta. Poikkeuksellisessa tilanteessa, jossa tosilitsumabia ei ole Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön vuoksi saatavissa, myyntiluvan haltija varmistaa, että hoitokeskuksessa on tosilitsumabin sijaan käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia menetelmiä sytokiinioireyhtymän hoitoon.

CARVYKTI-valmistetta toimitetaan vain päteviin keskuksiin ja vain, jos hoitoon osallistuva terveydenhuollon ammattilainen on käynyt läpi terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun koulutusohjelman.

**Koulutusohjelma:** Myyntiluvan haltijan on ennen CARVYKTI-valmisteen markkinoille tuloa sovittava kussakin jäsenvaltiossa kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusmateriaalien sisällöstä ja muodosta.

### Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu koulutusohjelma

Myyntiluvan haltijan pitää varmistaa kussakin jäsenvaltiossa, jossa CARVYKTI-valmiste on markkinoilla, että kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, jotka oletettavasti määräävät, toimittavat tai antavat CARVYKTI-valmistetta, toimitetaan ohjeita

- lisäämään tietoisuutta sytokiinioireyhtymästä (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi mukaan lukien) ja neurotoksisuudesta (ICANS ja muu neurotoksisuus mukaan lukien) ja näiden tarkoituksenmukaisesta seurannasta, ehkäisystä ja hoidosta sekä siitä, että hoitokeskuksessa on tärkeää olla tosilitsumabia saatavilla ennen potilaan hoitoa
- helpottamaan potilaan neuvontaa oleellisista tiedoista
- CARVYKTI-valmisteseen liittyvien vakavien haittavaikutusten raportoimisesta
- varmistamaan ennen potilaan hoitoa, että hoitokeskuksessa on jokaiselle potilaalle tosilitsumabia saatavissa; poikkeuksellisessa tilanteessa, jossa tosilitsumabia ei ole Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön vuoksi saatavissa, hoitokeskuksessa on varmistettava sopivien vaihtoehtoisten menetelmien saatavuus sytokiinioireyhtymän hoitoon.

### Lääkevalmisteen käsittelyä koskeva koulutus

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikki terveydenhuollon ammattilaiset ja muu henkilöstö, jotka osallistuvat CARVYKTI-valmisteen kuljettamiseen, säilyttämiseen, sulatukseen, valmisteluun tai käsittelyyn, saavat seuraavan koulutuksen:

- tietoisuuden lisääminen tärkeästä mahdollisesta riskistä, että solujen elinkyky heikkenee lääkevalmisteen virheellisen käsittelyn tai valmistelun seurauksena
- ohjeet varotoimista, joihin on ryhdyttävä ennen CARVYKTI-valmisteen käsittelyä tai antoa (eli miten lääkevalmiste tarkastetaan ennen antamista, miten se sulatetaan ja miten se annetaan).

### Potilaan koulutusohjelma

Koulutusohjelmassa kerrotaan ja selitetään potilaille

- CARVYKTI-valmisteseen liittyvät sytokiinioireyhtymää (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi mukaan lukien) ja neurotoksisuutta (ICANS ja muu neurotoksisuus mukaan

- lukien) koskevat riskit sekä tietoisuuden lisääminen välitöntä lääkärinhoitoa vaativista oireista potilaskortin aina mukana pitämisen tärkeys ja sen näyttäminen aina terveydenhoidon ammattilaiselta saatavan hoidon yhteydessä (ensiapu mukaan lukien), jotta terveydenhoidon ammattilainen voi ottaa yhteyttä CAR-T-hoidosta vastaavaan terveydenhoidon ammattilaiseen.
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
Myyntiluvan haltija toimittaa tulokset siltakabtageniautoleuseelihoitoa aiemmin saaneilla osallistujilla tehdystä pitkäkestoisesta seurantatutkimuksesta CARVYKTI-valmisteen pitkäaikaisen turvallisuuden ja tehon kuvaamiseksi tarkemmin käyttöaiheen mukaisessa uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavassa potilasjoukossa.	Kesäkuu 2043
Myyntiluvan haltija tekee myyntiluvan myöntämisen jälkeisen havainnoivan rekisteriin perustuvan turvallisuustutkimuksen ja toimittaa sen tulokset CARVYKTI-valmisteen pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämiseksi tarkemmin käyttöaiheen mukaisessa uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavassa potilasjoukossa.	Joulukuu 2042
Myyntiluvan haltija tekee myyntiluvan myöntämisen jälkeisen havainnoivan turvallisuustutkimuksen pääasiassa EU-alueelta saatavien potilastietojen perusteella ja toimittaa sen tulokset CARVYKTI-valmisteen pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämiseksi tarkemmin käyttöaiheen mukaisessa uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavassa potilasjoukossa.	Joulukuu 2042

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### ULKOPAKKAUS (PAKASTUSSÄILIÖ)

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CARVYKTI  $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$  solua infuusioneste, dispersio  
siltakabtageniautoleuseeli (CAR+ elinkykyiset T-solut)

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Tämä lääke sisältää ihmisperäisiä soluja.

Autologiset muuntogeeniset ihmisen T-solut, jotka on muokattu *ex vivo* BCMA:a tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodaavalla lentivirusvektorilla.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Cryostor CS5 (sisältää dimetyylisulfoksidia).

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio

30 ml tai 70 ml soludispersiota/pussi.

Ks. eräselosteen tiedot.

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa sädetää.

Leukosyyttejä poistavaa suodatinta EI SAA käyttää.

Ei saa ravistaa.

Älä säilytä kylmässä.

Tunnista valmiste ja sen aiottu saaja asianmukaisesti.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

#### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä ja kuljeta pakastettuna ( $\leq -120$  °C) nestetyypen höyryfaasissa.  
Ei saa sulattaa ennen kuin lääkevalmiste aiotaan käyttää.  
Ei saa jäätä uudelleen.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääke tai jättemateriaali on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/22/1648/001

**13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT**

Lot:  
Potilaan nimi:  
Potilaan syntymäaika:  
SEC:  
Pussin tunniste:  
Määräyksen tunniste:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

Ei oleellinen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ei oleellinen.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**INFUUSIOPUSSI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

CARVYKTI  $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$  solua infuusioneste, dispersio  
siltakabtageeniautoleuseeli (CAR+ elinkykyiset T-solut)  
Laskimoon.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT**

Lot:  
Potilaan nimi:  
Potilaan syntymäaika:  
SEC:  
Pussin tunniste:  
Määräyksen tunniste:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

30 ml tai 70 ml soludispersiota/pussi.  
Ks. eräselosteen tiedot.

**6. MUUTA**

Vain autologiseen käyttöön.  
Varmista potilaan henkilötiedot.



**JOKAISISSA YHDELLE POTILAALLE TARKOITETTUUN TOIMITUKSEEN  
SISÄLTÄYVÄSSÄ ERÄSELOSTEESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CARVYKTI  $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$  solua infuusioneste, dispersio  
siltakabtageniautoleuseeli (CAR+ elinkykyiset T-solut)

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Autologiset muuntogeeniset ihmisen T-solut, jotka on muokattu *ex vivo* BCMA:a tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodaavalla lentivirusvektorilla.  
Tämä lääke sisältää ihmisperäisiä soluja.

**3. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ SEKÄ  
LÄÄKEVALMISTEEN ANNOS**

	Pussin tunniste	Potilaan paino (kg)	Kokonaistilavuus (ml)	Annos per pussi

Yksi alumiininen pakastussäiliö sisältää yhden yksilöllisesti pakatun steriilin infuusiopussin.

Tavoiteannos on  $0,75 \times 10^6$  CAR-positiivista elinkykyistä T-solua painokiloa (kg) kohden (enintään  $1 \times 10^8$  CAR-positiivista elinkykyistä T-solua).

Enintään 100 kg:n painoiset potilaat:  $0,5-1 \times 10^6$  CAR-positiivista elinkykyistä T-solua painokiloa (kg) kohden.

Yli 100 kg:n painoiset potilaat:  $0,5-1 \times 10^8$  CAR-positiivista elinkykyistä T-solua (annostus ei perustu painoon).

**4. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon.

**5. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

TALLENNNA TÄMÄ ASIAKIRJA JA HUOLEHDI, ETTÄ SE ON SAATAVILLA CARVYKTI-  
VALMISTEEN ANTAMISTA VALMISTELTAESSA.

Vain autologiseen käyttöön.

Ei saa sädetää.

Leukosyyttejä poistavaa suodatinta EI SAA käyttää.

Ei saa ravistaa.

Älä säilytä kylmässä.

Tunnista valmiste ja sen aiottu saaja asianmukaisesti.

**6. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä ja kuljeta pakastettuna ( $\leq -120$  °C). Pidä infuusiopussi alumiinisessa pakastussäiliössä sulatus- ja antoajankohtaan saakka. Aseta infuusiopussi suljettavaan muovipussiin ennen sulatusta. Avaa pussin sinetti vasta sulatuksen jälkeen. Sulatettu valmiste ei saa jäätyä uudelleen.

**7. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ JA MUUT ERÄKOHTAISET TIEDOT**

Valmistaja:	
Valmistuspäivämäärä:	
Viimeinen käyttöpäivämäärä:	PP/KKK/VVVV

**8. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääke tai jättemateriaali on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

**9. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT****POTILAAN TIEDOT**

Lot:

Potilaan nimi:

Potilaan syntymäaika:

SEC:

Määräyksen tunniste:

**10. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

**11. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/22/1648/001

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ solua infuusioneste, dispersio siltakabtageeniautoleuseeli (CAR+ elinkykyiset T-solut)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle potilaskortin, jossa on tärkeitä CARVYKTI-hoidon turvallisuutta koskevia tietoja. Lue potilaskortti huolellisesti ja noudata siinä annettuja ohjeita.
- Pidä potilaskortti aina mukana, ja näytä se aina sinua hoitavalle lääkärille tai sairaanhoitajalle, jonka vastaanotolla käyt, tai jos menet sairaalaan.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä CARVYKTI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan CARVYKTI-valmistetta
3. Miten CARVYKTI-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CARVYKTI-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä CARVYKTI on ja mihin sitä käytetään

- CARVYKTI on tietyn tyyppinen lääke, jota kutsutaan soluhoidoksi geenimuokatuilla soluilla, jotka valmistetaan nimenomaisesti sinulle omista veren valkosoluistasi eli T-soluista.
- CARVYKTI-valmistetta käytetään aikuisille potilaille multippeli myelooma -nimisen luuydinsyövän hoitoon. Sitä annetaan, kun vähintään yhdestä toisesta hoidosta ei ole todettu hyötyä.

**Miten CARVYKTI toimii**

- Sinulta otettuja veren valkosoluja muokataan laboratoriossa siten, että niihin lisätään perintöainesta (geeni), jonka avulla solut tuottavat kimeeriseksi antigeenireseptoriksi (CAR) kutsuttua valkuaisainetta.
- CAR-valkuaisaine voi kiinnittyä tiettyyn valkuaisaineeseen myeloomasolujen pinnalla, jolloin elimistössäsi olevat veren valkosolut tunnistavat myeloomasolut ja hyökkäävät niitä vastaan.

#### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan CARVYKTI-valmistetta

**Sinulle ei saa antaa CARVYKTI-valmistetta**

- jos olet allerginen tämän lääkkeen jollekin aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen jollekin sellaisen lääkkeen aineelle, jota sinulle annetaan ennen CARVYKTI-hoitoa veren valkosolujen määrän vähentämiseksi (lymfosyyttejä vähentävää esihoitoa) (ks. myös kohta 3 Miten CARVYKTI-valmistetta annetaan).

Jos epäilet, että voit olla allerginen, kysy neuvoa lääkäriltä.

## **Varoitukset ja varotoimet**

Kerro lääkärille ennen kuin sinulle annetaan CARVYKTI-valmistetta, jos sinulla on

- parhaillaan tai aiemmin ollut hermoston häiriöitä, kuten kohtauksia, aivohalvaus, ilmaantunut muistamattomuutta tai sen pahenemista
- keuhkojen, sydämen tai verenpaineen (matala tai kohonnut) häiriöitä
- maksa- tai munuaisvaivoja
- käänteishyljinnän oireita tai löydöksiä. Käänteishyljinnässä siirretyt solut hyökkäävät elimistöäsi vastaan ja aiheuttavat oireita, kuten ihottumaa, pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja veriulosteita.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole siitä varma), keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan CARVYKTI-valmistetta.

## **Laboratoriokokeet ja tutkimukset**

### **Ennen CARVYKTI-valmisteen antamista lääkäri**

- tarkistaa verisolun määrän veressäsi
- tutkii keuhkot, sydämen ja verenpaineen
- tutkii infektion merkit, ja todettu infektio hoidetaan ennen CARVYKTI-hoidon antamista
- tarkistaa, eteneekö syöpä parhaillaan
- tutkii hepatiitti B-, hepatiitti C- ja HIV-infektion
- tarkistaa, oletko saanut jonkin rokotuksen edeltävien 6 viikon aikana tai onko sinulle jokin rokotus suunnitteilla seuraavien muutaman kuukauden aikana.

### **CARVYKTI-hoidon jälkeen lääkäri**

- tarkistaa veriarterit säännöllisin väliajoin, sillä verisolujen tai veren muiden komponenttien määrä voi vähentyä.

Kerro lääkärille heti, jos sinulle ilmaantuu kuumetta, vilunväristyksiä tai muita infektion oireita tai merkkejä, olet väsynyt tai sinulle ilmaantuu mustelmia tai verenvuotoja.

### **Tarkkaile vakavia haittavaikutuksia**

Vakavista haittavaikutuksista on kerrottava heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, sillä ne voivat vaatia välitöntä lääkärin hoitoa. Ks. kohta 4 Vakavat haittavaikutukset.

### **Lapset ja nuoret**

CARVYKTI-valmistetta ei saa antaa lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, sillä lääkettä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä eikä tiedetä, onko se turvallinen ja tehokas.

### **Muut lääkevalmisteet ja CARVYKTI**

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle ennen kuin sinulle annetaan CARVYKTI-valmistetta, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle etenkin, jos käytät

- muita immuunijärjestelmää heikentäviä lääkkeitä, kuten kortikosteroideja.

Tällaiset lääkkeet voivat vaikuttaa CARVYKTI-hoidon tehoon.

### **Rokotteet ja CARVYKTI**

Sinulle ei saa antaa tiettyjä rokotteita, joita kutsutaan eläviksi rokotteiksi

- valmisteltaessa elimistöäsi CARVYKTI-valmisteen sisältämiä soluja varten lyhyellä solunsalpaajahoitajaksolla hoitoa edeltävien 6 viikon aikana (tätä kutsutaan lymfosyyttejä vähentäväksi kemoterapiaksi)
- immuunijärjestelmäsi toipuessa CARVYKTI-hoidon jälkeen.

Jos tarvitset jonkin rokotuksen, keskustele siitä lääkärin kanssa.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen saamista, sillä

- CARVYKTI-valmisteen vaikutuksia raskaana oleviin tai imettäviin naisiin ei tunneta

- CARVYKTI voi vahingoittaa sikiötä tai imetettävää lasta.

Jos olet raskaana tai epäilet CARVYKTI-hoidon jälkeen olevasi raskaana, kerro siitä heti lääkärille.

Sinun on tehtävä raskaustesti ennen kuin hoito alkaa. CARVYKTI-hoito voidaan antaa vain, jos testitulokset osoittavat, että et ole raskaana.

Jos olet saanut CARVYKTI-hoitoa, keskustele raskautta koskevista suunnitelmistasi lääkärin kanssa.

#### **Ajaminen ja työkalujen tai koneiden käyttö**

CARVYKTI voi vaikuttaa huomattavasti ajokykyyn tai kykyyn käyttää työkaluja tai koneita, sillä siitä voi aiheutua haittavaikutuksina

- väsymystä
- tasapainon ja koordinaatiokyvyn häiriöitä
- sekavuutta, heikotusta tai huimausta.

Älä aja moottoriajoneuvoa äläkä käytä työkaluja tai koneita vähintään 8 viikkoon CARVYKTI-hoidon jälkeen tai jos tällaiset oireet uusiutuvat.

#### **CARVYKTI sisältää dimetyylisulfoksidia (DMSO) ja kanamysiiniä**

Tämä lääke sisältää dimetyylisulfoksidia (pakastettujen solujen säilytysaine) ja voi sisältää kanamysiinijäämiä (kanamysiini on aminoglykosidiantibiootti), joista kumpikin voi aiheuttaa allergisia reaktioita. Lääkäri seuraa voitiasi mahdollisten allergisten reaktioiden oireiden varalta.

### **3. Miten CARVYKTI-valmistetta annetaan**

CARVYKTI-hoidon antaa aina terveydenhoidon ammattilainen ammattitaitoisessa hoitokeskuksessa.

#### **CARVYKTI-valmisteen valmistus omista valkosoluistasi**

CARVYKTI valmistetaan omista veren valkosoluistasi. Sinulta kerätään veren valkosoluja lääkkeen valmistamista varten.

- Lääkäri ottaa verta laskimoon asetetun katetrin (letkun) avulla.
- Verestä erotetaan osa veren valkosoluista ja loput verestä palautetaan laskimoon. Tämän menetelmän nimi on leukafereesi.
- Prosessi voi kestää 3–6 tuntia, ja se voi olla tarpeen tehdä uudelleen.
- Veren valkosolut lähetetään valmistuspaikkaan, jossa niitä muokataan CARVYKTI-valmisteen valmistamiseksi. Valmistusprosessi kestää noin 4 viikkoa.
- CARVYKTI-valmisteen valmistamisen aikana voit saada muita lääkkeitä multipppelin myelooman hoitoon, jotta se ei pahene.

#### **Ennen CARVYKTI-hoitoa annettavat lääkkeet**

**Muutamaa päivää ennen** saat hoitoa, jota kutsutaan nimellä lymfosyyttejä vähentävä kemoterapia, jolla elimistösi valmistellaan CARVYKTI-hoitoa varten. Tämä hoito vähentää valkosolujen määrää veressä, jotta CARVYKTI-valmisteen sisältämät geenimuokatut valkosolut voivat lisääntyä, kun ne on palautettu elimistösi.

**30–60 minuuttia ennen** sinulle voidaan antaa muita lääkkeitä. Tällaisia lääkkeitä voivat olla

- antihistamiinilääkkeet allergisiin reaktioihin, kuten difenhydramiini
- kuumelääkkeet, kuten parasetamoli.

Lääkäri tai sairaanhoitaja tarkistaa huolellisesti, että sinulle annettava CARVYKTI-hoito on valmistettu omista valkosoluistasi.

#### **Miten CARVYKTI-hoito annetaan**

CARVYKTI on kertahoito. Sitä ei anneta enää uudelleen.

- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa CARVYKTI-valmisteen tiputuksena laskimoon. Tätä kutsutaan laskimonsisäiseksi infuusioksi, ja se kestää tavallisesti alle 60 minuuttia. CARVYKTI on geenimuokattuja omia veren valkosolujasi.

- CARVYKTI-valmistetta käsittelevä terveydenhuollon ammattilainen tekee asianmukaiset varotoimet tartuntatautien siirtymismahdollisuuden estämiseksi.
- He myös puhdistavat ja hävittävät CARVYKTI-valmisteen kanssa kosketuksissa olleet materiaalit paikallisten ohjeiden mukaisesti.

### **CARVYKTI-hoidon jälkeen**

- Sinun on pysyttävä sinua hoitaneen sairaalan lähiseudulla vähintään 4 viikon ajan CARVYKTI-hoidon jälkeen.
  - Sinun on käytävä sairaalassa päivittäin vähintään 14 päivän ajan CARVYKTI-hoidon jälkeen, jotta lääkäri voi tarkistaa, tehoako hoito ja jotta saat hoitoa mahdollisiin haittavaikutuksiin. Jos sinulle kehittyy vakavia haittavaikutuksia, sinun voi olla tarpeen jäädä sairaalaan, kunnes haittavaikutukset on saatu hallintaan ja sinut on turvallista kotiuttaa.
  - Jos sinulta jää vastaanottokäynti väliin, soita lääkärille tai ammattitaitoiseen hoitokeskukseen mahdollisimman pian uuden vastaanottoajan sopimiseksi.
- Sinua pyydetään liittymään rekisteriin vähintään 15 vuodeksi, jotta terveyttäsi seurataan ja CARVYKTI-hoidon pitkäaikaisvaikutuksista saadaan tarkempaa tietoa.
- Veressä oleva CARVYKTI voi aiheuttaa sen, että jotkut kaupalliset HIV-testit antavat virheellisen HIV-positiivisen tuloksen, vaikka saattaisit olla HIV-negatiivinen.
- Älä luovuta verta, elimiä, kudoksia tai soluja siirtoa varten CARVYKTI-hoidon jälkeen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. CARVYKTI voi aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka voivat olla vakavia tai henkeä uhkaavia.

### **Vakavat haittavaikutukset**

Hakeudu heti lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu seuraavia vakavia haittavaikutuksia, sillä ne voivat olla vaikea-asteisia ja johtaa kuolemaan.

- Vakava immuunireaktio nimeltään sytokiiniioireyhtymä, jonka oireita ovat mm.

**Hyvin yleiset** (voivat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä):

- vilunväristykset, kuume (38 °C tai korkeampi)
- nopea sydämen syke, hengitysvaikeudet
- matala verenpaine, josta saattaa aiheutua huimausta tai pyörrytystä.

- Vaikutukset hermostoon, joiden oireita voi ilmetä päivien tai viikkojen kuluttua infuusiosta ja jotka voivat ilmetä vaivihkaa. Jotkut näistä oireista voivat olla merkki vakavasta immuunireaktiosta nimeltään ICANS-oireyhtymä tai ne voivat olla parkinsonismin oireita ja löydöksiä.

**Hyvin yleiset** (voivat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä):

- sekavuuden tunne
- heikentynyt vireystila, ajan ja paikan tajun häviäminen (desorientaatio), ahdistuneisuus, muistamattomuus
- puheen vaikeus tai puheen puuroutuminen
- hitaat liikkeet, käsialan muutokset.

**Yleiset** (voivat esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä):

- koordinaatiokyvyn häviäminen, vaikutukset liikkeisiin ja tasapainoon
- vaikeus lukea, kirjoittaa ja ymmärtää sanoja

- persoonallisuuden muutokset, joita voivat olla vähentynyt puheliaisuus, aktiviteetteihin kohdistuvan kiinnostuksen häviäminen ja vähentyneet kasvojen ilmeet.
- CARVYKTI voi lisätä henkeä uhkaavien infektioiden riskiä, ja tällaiset infektiot voivat johtaa kuolemaan.

Jos huomaat jonkin edellä mainituista haittavaikutuksista, hakeudu heti lääkäriin.

### **Muut haittavaikutukset**

Muut haittavaikutukset luetellaan jäljempänä. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulle ilmaantuu tällaisia haittavaikutuksia.

### **Hyvin yleiset** (voivat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä):

- nenän, sivuonteloiden tai nielun infektio (nuhakuume)
- bakteeri-infektio
- yskä, hengenahdistus
- keuhkokuume (keuhkoinfektio)
- virusinfektio
- päänsärky
- univaikeudet
- kipu, mukaan lukien lihas- ja nivelkipu
- nesteen elimistöön kertymisestä aiheutuva turvotus
- voimakas väsymyksen tunne
- pahoinvointi, heikentynyt ruokahalu, ummetus, oksentelu, ripuli
- liikkumisvaikeudet, mukaan lukien lihasspasmit, lihasten kireys
- hermovaurio, josta voi aiheutua kihelmöintiä, tunnottomuutta, kipua tai kiputunteiden häviäminen
- immunoglobuliineiksi kutsuttujen vasta-aineiden pieni pitoisuus, joka voi altistaa infektioille
- veren pieni happipitoisuus, josta aiheutuu hengenahdistusta, yskää, päänsärkyä ja sekavuutta
- verenpaineen nousu
- verenvuoto, joka voi olla vaikea-asteista
- poikkeavuudet verikokeissa:
  - veren valkosolujen (mukaan lukien neutrofiilien ja lymfosyyttien) vähyys
  - verihiutaleiden (veren hyytymiseen osallistuvia soluja) ja veren punasolujen vähyys
  - kalsiumin, natriumin, kaliumin, magnesiumin ja fosfaatin pieni pitoisuus veressä
  - valkuaisaine albumiinin pieni pitoisuus veressä
  - veren hyytymisongelmat
  - valkuaisaine ferritiinin suurentunut pitoisuus veressä
  - gammaglutamyyli transferaasi- ja transaminaasientsyymien suurentunut pitoisuus veressä.

### **Yleiset** (voivat esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä):

- veren valkosolujen (neutrofiilien) vähyys, johon voi liittyä infektio ja kuumetta
- maha-suolitulehdus (gastroenteriitti)
- mahakipu
- virtsatieinfektio
- sieni-infektio
- lisääntynyt tietynlaisten veren valkosolujen (lymfosyyttien) määrä
- koko elimistön vaikea-asteinen infektio (sepsis)
- munuaisten vajaatoiminta
- sydämen rytmihäiriöt
- verisoluihin vaikuttava vakava immuunireaktio, josta voi aiheutua maksan ja pernan laajentuma ja jota kutsutaan nimellä hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi
- vakava tila, jossa neste vuotaa verisuonista elimistön kudoksiin ja jota kutsutaan nimellä hiussuonivuoto-oireyhtymä
- alkalisen fosfataasientsyymien suurentunut pitoisuus veressä



- lihasvapina
- hermovauriosta aiheutuva lievä lihasten heikkous
- vaikea-asteinen sekavuus
- kasvojen tunnottomuus, kasvojen ja silmien lihasten liikuttamisvaikeudet
- veren suuri bilirubiinipitoisuus
- veritulppa
- ihottuma
- valkuaisaine C-reaktiivisen proteiinin pitoisuuden suureneminen veressä, mikä voi osoittaa infektion tai tulehduksen.

**Melko harvinaiset** (voivat esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta):

- käsien ja jalkaterien kihelmöinti, tunnottomuus ja kipu, kävelyvaikeudet, sääarten ja/tai käsivarsien heikkous ja hengitysvaikeudet.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin edellä luetelluista haittavaikutuksista. Älä yritä hoitaa oireitasi itse muilla lääkkeillä.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä (Liite V) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. CARVYKTI-valmisteen säilyttäminen**

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain lääkäreille.

Älä käytä tätä lääkettä säiliön etiketissä ja infuusiopussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Säilytä pakastettuna nestetyypen höyryfaasissa ( $\leq -120$  °C), kunnes lääkevalmiste sulatetaan käyttöä varten.

Ei saa jäätyä uudelleen.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä CARVYKTI sisältää**

Vaikuttava aine on siltakabtageniautoleuseeli.

Yksi CARVYKTI-infuusiopussi sisältää siltakabtageniautoleuseelisoludispersiota määrän, joka sisältää  $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$  CAR-positiivista elinkykyistä T-solua suspendoituna pakastusliuokseen. Infuusiopussi sisältää 30 ml tai 70 ml infuusionestettä, dispersiota.

Muut aineet ovat liuos (Cryostor CS5) pakastettujen solujen säilyttämiseen (ks. kohta 2 CARVYKTI sisältää dimetyylisulfoksidia (DSMO) ja kanamysiiniä).

Tämä lääke sisältää muuntogeenisiä ihmisen soluja.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

CARVYKTI on 30 ml tai 70 ml väritöntä tai valkoista (käsittää valkoisen, keltaisen ja pinkin vivahteet) soluja sisältävää infuusionestettä, dispersiota. Se toimitetaan joko 50 ml:n (30 ml infuusionestettä) tai 250 ml:n (70 ml infuusionestettä) infuusiopussissa yksittäispakattuna alumiiniseen pakastussäiliöön.

**Myyntiluvan haltija**

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

**Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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

**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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV.**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

CARVYKTI-valmistetta ei saa sädettää, sillä sädetys voi inaktivoida lääkevalmisteen.

**Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet**

CARVYKTI on kuljetettava hoitopaikan sisällä suljetuissa, hajoamattomissa ja vuotamattomissa pakkauksissa.

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. CARVYKTI-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä käsineitä, suojavaatetusta ja silmiensuojaimia), jotta vältetään infektioautien mahdollinen tarttuminen. CARVYKTI on pidettävä  $\leq -120$  °C:ssa koko ajan siihen saakka, kunnes pussin sisältö sulatetaan infuusiota varten.

**Valmistelu ennen antamista**

CARVYKTI-valmisteen sulatus ja infuusio pitää koordinoita. Infusion ajankohta pitää varmistaa etukäteen, ja sulatuksen aloittamisaika on ajoitettava siten, että CARVYKTI on saatavissa infuusiota varten, kun potilas on valmiina. Lääkevalmiste pitää antaa välittömästi sulatuksen jälkeen, ja infuusio pitää saattaa loppuun 2,5 tunnin kuluessa sulatuksesta.

- Ennen CARVYKTI-valmisteen valmistelua on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa CARVYKTI-pakastussäiliöön ja eräselosteeseen merkittyjä potilaan tunnistetietoja. CARVYKTI-infuusiopussia ei pidä ottaa pakastussäiliöstä, jos sen potilaskohtaiset tiedot eivät vastaa hoidettavan potilaan tietoja.
- Kun potilaan henkilöllisyys on varmistettu, CARVYKTI-infuusiopussi otetaan pakastussäiliöstä.
- Infuusiopussi on ennen sulatusta ja sulatuksen jälkeen tarkistettava murtumien ja halkeamien varalta. Jos pussi ei ole täysin ehjä, älä käytä valmistetta, vaan ota yhteyttä **Janssen Cilag International NV**:hen.

#### *Sulatus*

- Ennen sulatusta infuusiopussi asetetaan suljettavaan muovipussiin.
- Sulata CARVYKTI  $37\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ :ssa joko vesihauteessa tai kuivasulatuslaitteessa, kunnes infuusiopussissa ei näy enää jäätä. Sulatuksen kokonaiskesto (sulatuksen aloittamisesta sulatuksen loppuun) saa olla enintään 15 minuuttia.
- Infuusiopussi poistetaan suljettavasta muovipussista ja pyyhitään kuivaksi. Infuusiopussin sisältöä sekoitetaan varovasti paakkuuntuneen soluaineksen hajottamiseksi. Jos valmisteesta näkyy solupaakkuuntumia, infuusiopussin sisällön varovaista sekoittamista jatketaan. Pienten soluainepaakkujen pitäisi hajota varovaisella manuaalisella sekoituksella. CARVYKTI-valmistetta ei saa esisuodattaa toiseen astiaan, pestä, sentrifugoida eikä suspendoida muuhun elatusaineeseen ennen infuusiota.
- Sulatettua lääkevalmistetta ei saa jäädyttää uudelleen eikä sitä saa säilyttää kylmässä.

#### *Antaminen*

- CARVYKTI on tarkoitettu vain autologiseen kertakäyttöön.
- Ennen infuusiota ja toipumisjakson aikana on varmistettava, että saatavilla on tosilitsumabia sekä ensiapuvälineet. Poikkeuksellisessa tilanteessa, jossa tosilitsumabia ei ole Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön vuoksi saatavissa, hoitokeskuksessa on oltava tosilitsumabin sijaan käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia menetelmiä sytokiinioreyhtymän hoitoon.
- Varmista, että potilaan henkilöllisyys vastaa CARVYKTI-infuusiopussiin ja eräselosteeseen merkittyjä potilaan tunnistetietoja. Älä infusoi CARVYKTI-valmistetta, jos valmisteen potilaskohtaiset tiedot eivät vastaa hoidettavan potilaan tietoja.
- Sulatetun CARVYKTI-infuusiopussin koko sisältö pitää antaa huoneenlämmössä ( $20\text{--}25\text{ °C}$ ) infuusiona laskimoon 2,5 tunnin kuluessa sulatuksesta infuusiolaitteistolla, jossa on kiinteä (in-line) suodatin. Infuusion kesto on tavallisesti alle 60 minuuttia.
- Leukosyyttejä poistavaa suodatinta EI SAA käyttää.
- Sekoita pussin sisältöä varovasti CARVYKTI-infuusion aikana solupaakkujen hajottamiseksi.
- Kun pussin koko sisältö on infusoitu, huuhtelee infuusiioletku ja kiinteä (in-line) suodatin 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä. Näin varmistetaan, että kaikki lääkevalmiste on annettu.

#### Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki materiaalit, jotka ovat olleet kosketuksissa CARVYKTI-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on käsiteltävä, ja se on hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisena jätteenä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

#### Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

Vahinkoaltistumisen tapahduttua on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat mahdollisesti joutuneet kosketuksiin CARVYKTI-valmisteen kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

**LIITE IV**

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT YHDEN VUODEN  
MARKKINOINTISUOJAA KOSKEVASTA PYYNNÖSTÄ**

## **Euroopan lääkeviraston päätelmät:**

- **yhden vuoden markkinointisuoja**

Lääkevalmistekomitea on arvioinut myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot ottaen huomioon asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 11 kohdan määräykset ja katsoo, että uuden terapeuttisen käyttöaiheen kliininen hyöty on merkitsevä aiempiin hoitoihin nähden. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa.