

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ ląstelių infuzinė dispersija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

CARVYKTI (ciltakabtagenas autoleucelas) yra genetiškai modifikuotų autologinių ląstelių vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra T ląstelių, *ex vivo* transdukuotų negalinčiu replikuotis lentiviruso vektoriumi, koduojančiu anti-B ląstelių brendimo antigeno (BCMA) chimerinį antigeno receptorių (CAR), apimančių du vieno domeno antikūnus, susijungusius su 4-1BB kostimuliuojančiu domenu ir CD3 zeta signaliniu domenu.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Kiekviename atskiram pacientui skirtame CARVYKTI infuzijos maišelyje yra ciltakabtageno autoleucelo, kurio koncentracija priklauso nuo serijoje esančios autologinių T ląstelių, genetiškai modifikuotų ekspresuoti anti-BCMA chimerinio antigeno receptorių (CAR teigiamas gyvybingas T ląstelių), koncentracijos (žr. 4.2 skyrių). Vaistinis preparatas yra supakuotas viename infuzijos maišelyje, ląstelių infuzinės dispersijos forma, kurioje yra nuo $3,2 \times 10^6$ iki 1×10^8 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių suspensija kriokonservaciniame tirpale.

Infuzijos maišelyje yra 30 ml arba 70 ml infuzinės dispersijos.

Ląstelinė sudėtis ir galutinis ląstelių skaičius priklauso nuo paciento kūno svorio ir konkrečiam pacientui skirtose serijose skiriasi. Be T ląstelių gali būti ir natūraliųjų ląstelių-žudikių (angl. *natural killer*, NK).

Kiekybinė vaistinio preparato informacija, įskaitant bendrąją gyvybingų ląstelių koncentraciją, dispersijos tūrį ir bendrąjį CAR teigiamų ląstelių kiekį maišelyje bei tiekiamą dozę, yra pateikta serijos informacijos lape, pridėtame prie CARVYKTI gabenimui naudojamos šaltį išlaikančios kasetės.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje CARVYKTI dozėje yra 0,05 ml dimetilsulfoksido (DMSO) mililitre ir kanamicino likučių (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinė dispersija

Bespalvė ar balta, įskaitant baltos, geltonos ir rožinės spalvos atspalvius, dispersija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

CARVYKTI skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems atsinaujinusia ir atsparia daugine mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai vieną gydymo kursą, įskaitant gydymą

imunomodulatoriumi ir proteasomos inhibitoriumi, ir kuriems pasireiškė ligos progresavimas paskutiniojo gydymo metu ir yra atsparumas lenalidomidui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

CARVYKTI turi būti skiriamas specializuotame gydymo centre.

Gydymą CARVYKTI reikia pradėti vadovaujant ir prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui, kuris turi piktybinių kraujo ligų gydymo patirties ir yra išmokytas skirti CARVYKTI ir sekti jį vartojančių pacientų būklę.

Prieš infuziją specializuotame gydymo centre reikia paruošti bent 1 dozę tocilizumabo, skirtą panaudoti pasireiškus citokinų išsiskyrimo sindromui (CIS), ir taip pat užsitikrinti galimybę 8 valandų laikotarpiu po kiekvienos ankstesnės dozės gauti papildomą dozę (žr. 4.4 skyrių). Išskirtiniais atvejais, kai tocilizumabas nėra tiekiamas dėl jo trūkumo, kuris yra įtrauktas į Europos Vaistų Agentūros vaistinių preparatų trūkumo katalogą, prieš infuziją vietoj tocilizumabo CIS gydyti turi būti priinamos alternatyvios priemonės.

Prieš pradėdant infuziją ir atsistatymo metu turi būti priinamos skubios pagalbos priemonės.

Dozavimas

CARVYKTI yra skirtas autologiniam vartojimui (žr. 4.4 skyrių).

Gydymas susideda iš vienos infuzijos dozės, kurią sudaro CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių dispersija viename infuzijos maišelyje.

Tikslinė dozė yra $0,75 \times 10^6$ CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių kilogramui kūno svorio (neviršijant 1×10^8 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių).

Pacientams, sveriantiems 100 kg ir mažiau: $0,5 - 1 \times 10^6$ CAR-teigiamų gyvybingų T ląstelių kilogramui kūno svorio.

Pacientams, sveriantiems daugiau kaip 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^8$ CAR- teigiamų gyvybingų T ląstelių (neatsižvelgiant į kūno svorį).

Norėdami sužinoti papildomos informacijos apie dozavimą, žr. kartu pridedamą serijos informacinį lapelį (SIL).

Tarpinis gydymas

Reikia apsvarstyti tarpinio gydymo skyrimą pagal gydymą skiriančio gydytojo pasirinkimą prieš CARVYKTI infuziją siekiant sumažinti navikinio audinio masę ar stabilizuoti ligos eigą (žr. 4.4 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą (limfocitų kiekį mažinantis gydymo planas)

Limfocitų kiekį mažinantis gydymo planas turi būti atidėtas, jei pacientui pasireiškia sunkios nepageidaujamos reakcijos dėl prieš tai taikyto tarpinio gydymo (įskaitant kliniškai reikšmingą aktyvią infekciją, toksiškumą širdžiai ir plaučiams) (žr. 5.1 skyrių).

Prieš pradėdant limfocitų kiekį mažinantį gydymo planą reikia, kad būtų patvirtinta, jog gydymo įstaiga turi CARVYKTI.

3 paras reikia taikyti limfocitų kiekį mažinantį gydymą ciklofosfamidu po 300 mg/m^2 į veną ir fludarabinu po 30 mg/m^2 į veną. CARVYKTI infuziją reikia skirti 5–7 parą po limfocitų kiekį mažinančio gydymo pradžios. Jeigu limfocitų kiekį mažinančio gydymo sukeltas toksiškumas per 14 dienų nesumažėja iki 1-ojo laipsnio ar labiau ir dėl to atidedamas CARVYKTI dozavimas, limfocitų kiekį mažinantis gydymas turi būti pakartotas praėjus mažiausiai 21 dienai po pirmojo limfocitų kiekį mažinančio gydymo.

Informacija apie ciklofosfamido ir fludarabino dozės koregavimą, pateikiama ciklofosfamido ir fludarabino preparato charakteristikų santraukose.

Premedikacija

Likus 30–60 minučių iki CARVYKTI infuzijos visiems pacientams reikia skirti toliau išvardytą vaistinių preparatų prieš infuziją:

- antipiretikų (650–1000 mg paracetamolio per burną ar į veną).
- antihistamininių vaistinių preparatų (25–50 mg difenhidramino ar ekvivalento per burną ar į veną).

Reikia vengti profilaktinio sisteminių kortikosteroidų vartojimo, nes jis gali trukdyti CARVYKTI poveikiui.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia.

Pacientai, kuriems nustatomi teigiami serologiniai hepatito B viruso (HBV), hepatito C viruso (HCV) ar žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) rodmenys

Šiuo metu neturima CARVYKTI gamybos patirties pacientams, kuriems tyrimų rodmenys rodo ŽIV, aktyvią HBV ar aktyvią HCV infekciją. Prieš pradėdant rinkti ląsteles vaistinio preparato gamybai būtina atlikti atrankinius HBV, HCV, ŽIV ir kitų infekcijų sukėlėjų tyrimus.

Vaikų populiacija

CARVYKTI saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti.

Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

CARVYKTI skirtas vartoti tik į veną.

NENAUDOTI leukocitus sulaikančio filtro.

CARVYKTI paruošimas infuzijai

Reikia užtikrinti, kad prieš infuziją ir atsigavimo laikotarpiu būtų priemas tocilizumabas ar tinkamos alternatyvios priemonės, išskirtiniais atvejais, kai tocilizumabas nėra tiekiamas dėl jo trūkumo, kuris yra įtrauktas į Europos Vaistų Agentūros vaistinių preparatų trūkumo katalogą, bei skubios pagalbos priemonės.

Prieš infuziją būtina patvirtinti, kad paciento tapatybė atitinka unikalius ant CARVYKTI kriokasetės, infuzijos maišelio ir serijos informaciniame lape nurodytus paciento duomenis (žr. 4.4 skyrių).

Vaistinio preparato negalima atšildyti tol, kol nebus pasiruošta jį vartoti. Reikia suderinti CARVYKTI atšildymo ir infuzijos laikus. Reikia iš anksto patvirtinti infuzijos pradžios laiką ir jį suderinti su atšildymo laiku, kad CARVYKTI būtų paruoštas infuzijai, o pacientas būtų pasirėngęs. Vaistinį preparatą reikia vartoti iškart atšildžius ir infuzija turėtų būti baigta per 2,5 valandos nuo atšildymo.

Išsami CARVYKTI ruošimo, vartojimo, priemonės, kurias reikia taikyti atsitiktinės ekspozicijos atveju ir atliekų tvarkymo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Reikia atsižvelgti į limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos ir palaikomojo gydymo kontraindikacijas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Reikia taikyti ląstelių pažangiosios terapijos vaistinių preparatų atsekamumo reikalavimus. Siekiant užtikrinti vaistinio preparato atsekamumą, reikia 30 metų po vaistinio preparato tinkamumo laiko pabaigos saugoti vaistinio preparato pavadinimą, serijos numerį ir gydyto paciento vardą bei pavardę.

Bendroji informacija

Autologinis vartojimas

CARVYKTI skirtas tik autologiniam vartojimui ir jo jokiomis aplinkybėmis negalima skirti kitiems pacientams. CARVYKTI negalima skirti, jei vaistinio preparato etiketės bei serijos informacinio lapo informacija neatitinka ketinamo gydyti paciento informacijos.

Klinikinis įvertinimas prieš CARVYKTI infuziją

CARVYKTI infuziją reikia atidėti, jei pacientui pasireiškia kuri nors iš nurodytų būklių:

- kliniškai reikšminga aktyvi infekcija ar uždegiminiai sutrikimai,
- ≥ 3 laipsnio nehematologinis toksiškumas dėl ciklofosfamido ir fludarabino limfocitų kiekį mažinančio gydymo vartojimo, išskyrus 3-ojo laipsnio pykinimą, vėmimą, viduriavimą ar vidurių užkietėjimą. CARVYKTI infuziją reikia atidėti, kol šie reiškiniai išnyks arba susilpnės iki ≤ 1 -ojo laipsnio,
- aktyvi transplantanto prieš šeimininką liga.

Pacientams, kuriems yra ar anksčiau yra buvusi reikšminga centrinės nervų sistemos (CNS) liga ar inkstų, kepenų, plaučių arba širdies funkcijos nepakankamumas, yra labiau tikėtinas toliau aprašytų nepageidaujamų reakcijų pasekmių pasireiškimas ir gali prireikti ypatingo dėmesio. CARVYKTI vartojimo pacientams, kuriems yra CNS paveikusi mieloma ar kitos jau esančios kliniškai reikšmingos CNS patologijos, patirties nėra.

CARVYKTI veiksmingumas ir saugumas pacientams, anksčiau gydytiems kitais anti-BCMA, nežinomas.

Duomenų apie CARVYKTI veiksmingumą ir saugumą pakartotinai gydytiems pacientams nepakanka.

Greitai progresuojanti liga

Sprendžiant dėl pacientų gydymo CARVYKTI, gydytojai turi įvertinti greitai progresuojančios ligos įtaką paciento galėjimui gauti gydymą CAR-T infuzija. Kai kuriems pacientams gydymas CARVYKTI gali nebūti naudingas dėl galimos padidėjusios ankstyvos mirties rizikos, jei tarpinio gydymo metu liga sparčiai progresuoja.

Stebėjimas po infuzijos

Po CARVYKTI infuzijos pacientus reikia kasdien stebėti pirmąsias 14 parų specializuotame gydymo centre ir periodiškai stebėti dar 2 savaites, vertinant, ar neatsiranda CIS, neurologinių reiškinių ir kito toksinio poveikio požymių bei simptomų (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams reikia nurodyti, kad jie ne mažiau kaip 4 savaites po infuzijos būtų netoli specializuoto gydymo centro.

Citokinių išsiskyrimo sindromas

Po CARVYKTI infuzijos gali pasireikšti citokinių išsiskyrimo sindromas, įskaitant mirtinas ar gyvybei pavojingas reakcijas.

CIS po CARVYKTI infuzijos pasireiškė beveik visiems pacientams, dauguma atvejų buvo 1-ojo ar 2-ojo laipsnio (žr. 4.8 skyrių). Vidutinis CIS pasireiškimo laikas nuo CARVYKTI infuzijos (1-os paros) buvo 7 paros (intervalas nuo 1 iki 23 parų). Apytiksliai 83 % pacientų CIS pasireiškė 3-iąją dieną po CARVYKTI infuzijos.

Beveik visais atvejais CIS trukmė buvo nuo 1 iki 18 parų (trukmės mediana – 4 paros).

Aštuoniasdešimt devyniems procentams pacientų CIS truko ≤ 7 paras.

Klinikiniai CIS požymiai ir simptomai gali būti, bet neapsiriboti, karščiavimu (su ar be kūno sustingimo), šaltkrėčiu, hipotenzija, hipoksija ir padidėjusiu kepenų fermentų aktyvumu. Galimos gyvybei pavojingos CIS komplikacijos gali apimti širdies funkcijos sutrikimą, neurologinį toksiškumą ir hemofagocitinę limfohistiocitozę (HLH). Pacientams, kuriems išsivysto HLH, gali būti padidėjusi sunkaus kraujavimo rizika. Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia šių reiškinių požymiai ar simptomai, įskaitant karščiavimą. Sunkaus CIS rizikos veiksniai apima didelį navikinių ląstelių kiekį prieš infuziją, aktyvią infekciją ir ankstyvą karščiavimo pradžią ar nuolatinį karščiavimą po 24 valandas taikyto simptominio gydymo.

CARVYKTI infuziją reikia atidėti, jeigu pacientui yra nepraėjusių sunkių nepageidaujamų reakcijų, sukeltų leukocitų kiekį mažinančio ar tarpinio gydymo (įskaitant toksiškumą širdžiai ir plaučiams), greitą ligos progresavimą ir kliniškai reikšmingą aktyvią infekciją (žr. 4.2 skyrių). Reikia imtis atitinkamų profilaktinių ir terapinių priemonių infekcijoms valdyti ir prieš CARVYKTI infuziją turi būti išgydytos visos aktyvios infekcijos. Infekcijos taip pat gali pasireikšti kartu su CIS ir tai gali padidinti mirties riziką.

Prieš infuziją reikia užtikrinti, kad yra bent viena tocilizumabo dozė, kuri galėtų būti skirta CIS atveju. Specializuotas gydymo centras privalo užtikrinti galimybę 8 valandų laikotarpiu po kiekvienos ankstesnės dozės gauti papildomą tocilizumabo dozę. Išskirtiniais atvejais, kai tocilizumabas nėra tiekiamas dėl jo trūkumo, kuris yra įtrauktas į Europos Vaistų Agentūros trūkstamų vaistinių preparatų katalogą, gydymo centrai vietoj tocilizumabo CIS gydyti turi skirti alternatyvias priemones. Po CARVYKTI infuzijos pacientus reikia kasdien stebėti pirmąsias 14 parų specializuotame gydymo centre ir periodiškai stebėti dar 2 savaites, vertinant, ar neatsiranda CIS požymių bei simptomų.

Pacientams reikia paaiškinti, kad jie turi nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jei jiems bet kokių metu pasireiškia CIS požymiai ar simptomai. Pastebėjus pirmuosius CIS požymius pacientus reikia nedelsiant įvertinti, ar nereikia jų hospitalizuoti ir skirti palaikomojo gydymo, tocilizumabo ar tocilizumabo ir kortikosteroidų, kaip nurodyta toliau pateiktoje 1 lentelėje.

Jei pacientams pasireiškia sunkus CIS ar negaunama atsako į gydymą, reikia įvertinti, ar nėra HLH. Pacientams, kuriems prieš infuziją buvo didelis navikinių ląstelių kiekis, kuriems pasireiškia ankstyvas karščiavimas ar karščiavimas, išliekantis po 24 valandų, reikia pradėti ankstyvą gydymą tocilizumabu. Pasireiškus CIS reikia vengti skirti mieloidinių ląstelių augimo faktorių, ypač granuloцитų makrofagų kolonijas stimuliuojančių faktorių (GM-KSF). Pacientams, kuriems yra didelis navikinių ląstelių kiekis, prieš CARVYKTI infuziją reikia apsvaistyti tarpinio navikinių ląstelių kiekį mažinančio gydymo skyrimą (žr. 4.2 skyrių).

Su CARVYKTI susijusio citokinų išsiskyrimo sindromo gydymas

Jei įtariamas CIS, jį reikia gydyti pagal 1 lentelėje pateiktas rekomendacijas. Atitinkamai gali būti taikomas palaikomasis CIS gydymas (įskaitant, bet neapsiribojant vaistiniais preparatais karščiavimui mažinti, skysčių papildymu į veną, vazopresoriais, papildomu deguonimi ir t.t.). Reikia apsvaistyti atlikti laboratorinius tyrimus diseminuotajai intravaskulinei koaguliacijai (DIK) nustatyti, kraujo rodikliams, taip pat plaučių, širdies, inkstų ir kepenų funkcijai stebėti. Pacientams, kuriems pasireiškia sunkaus laipsnio CIS ir HLH, kurios net po ankstesnio tocilizumabo ir kortikosteroidų vartojimo išlieka sunkios ar pavojingos gyvybei, gali būti svarstoma skirti kitų monokloninių antikūnų, veikiančių citokinus (pvz., anti-IL1 ir [arba] anti-TNF α), arba skirti gydymą, mažinantį CAR-T ląstelių ar jas šalinantį.

Jeigu įtariama, kad esant CIS kartu pasireiškia neurologinis toksinis poveikis, reikia skirti:

- kortikosteroidų taikant agresyvesnį gydymą, atsižvelgiant į CIS ir neurologinio toksinio poveikio laipsnį, aprašytą 1 ir 2 lentelėje,
- tocilizumabo, remiantis 1 lentelėje nurodytu CIS laipsniu,
- vaistinių preparatų nuo traukulių, atsižvelgiant į 2 lentelėje aprašytą neurologinį toksinį poveikį.

1 lentelė. CIS laipsnis ir valdymo gairės

CIS laipsnis ^a	Tocilizumabas ^b	Kortikosteroidai ^f
1 laipsnis Temperatūra ≥ 38 °C ^c	Galima apsvaistyti skirti 8 mg/kg tocilizumabo į veną (i.v.) per 1 valandą (negalima viršyti 800 mg).	Netaikoma

<p>2 laipsnis Simptomams yra reikalingas vidutinio intensyvumo gydymas, ir į jį yra atsakas.</p> <p>Temperatūra ≥ 38 °C ir:</p> <p>Hipotenzija, kurios valdymui nereikia vazopresorių, ir (arba),</p> <p>Hipoksija, kurios valdymui reikia deguonies per kaniules^e ar deguonies maišą,</p> <p>arba,</p> <p>2-ojo laipsnio toksinis poveikis organams.</p>	<p>Skirti 8 mg/kg tocilizumabo i.v. per 1 valandą (negalima viršyti 800 mg).</p> <p>Kartoti tocilizumabo dozę kas 8 valandas pagal poreikį, jei nėra atsako į vartojamus į veną iki 1 litro skysčius arba papildomo deguonies kiekio padidinimą.</p>	<p>Apsvarstyti skirti 1 mg/kg metilprednizolono į veną (i.v.) du kartus per parą arba deksametazono (pvz., 10 mg i.v. kas 6 valandas).</p>
<p>3 laipsnis Simptomams yra reikalingas agresyvus gydymas, ir į jį yra atsakas.</p> <p>Temperatūra ≥ 38 °C su:</p> <p>Hipotenzija, kurios valdymui reikalingas vienas vazopresorius su arba be vazopresino, ir (arba),</p> <p>Hipoksija, kurios valdymui reikia deguonies per didelės tūkmės nosies kaniules^e, veido kaukę, deguonies kaukę su maišu (<i>angl. non-rebreather mask</i>) ar Venturi kaukę,</p> <p>arba,</p> <p>3-ojo laipsnio toksinis poveikis organams ar 4 laipsnio transaminazių aktyvumo padidėjimas.</p>	<p>Kaip 2 laipsniui</p>	<p>Skirti 1 mg/kg metilprednizolono i.v. dukart per parą arba deksametazono (pvz., 10 mg i.v. kas 6 valandas).</p>
<p>4 laipsnis Gyvybei pavojingi simptomai. Reikalinga dirbtinė plaučių</p>	<p>Kaip 2 laipsniui</p>	<p>Skirti 20 deksametazono i.v. kas 6 valandas.</p>
<p>Jei per 24 valandas nepagerėja arba greitai progresuoja, kartoti tocilizumabą ir padidinti deksametazono dozę (20 mg i.v. kas 6 – 12 valandų).</p> <p>Po 2 tocilizumabo dozių reikia apsvarstyti kitų anticitokininių vaistinių preparatų skyrimą.^d</p> <p>Negalima viršyti 3 tocilizumabo dozių per 24 valandas ar 4 dozių iš viso.</p>		
<p>Jei per 24 valandas nepagerėja arba greitai progresuoja, kartoti tocilizumabą ir padidinti deksametazono dozę (20 mg i.v. kas 6 – 12 valandų).</p> <p>Jei per 24 valandas nepagerėja arba tęsiasi greitas progresavimas, pereiti prie gydymo 2 mg/kg metilprednizolono i.v. kas 12 valandų.</p> <p>Po 2 tocilizumabo dozių reikia apsvarstyti kitų anticitokininių vaistinių preparatų skyrimą.^d</p> <p>Negalima viršyti 3 tocilizumabo dozių per 24 valandas ar 4 dozių iš viso.</p>		

<p>ventiliacija, nuolatinė venoveninė hemodializė (angl. <i>continuous veno-venous haemodialysis, CVVHD</i>).</p> <p>Temperatūra ≥ 38 °C su:</p> <p>Hipotenzija, kurios valdymui reikalingi keli vazopresoriai (neįskaitant vazopresino), ir (arba),</p> <p>Hipoksija, kurios valdymui reikia pastovaus teigiamo slėgio kvėpavimo takuose deguonies tiekimo (pvz., CPAP, BiPAP, intubacija ir mechaninė ventiliacija),</p> <p>arba,</p> <p>4-ojo laipsnio toksinis poveikis organams (išskyrus transaminazių aktyvumo padidėjimą).</p>	<p>Po 2 tocilizumabo dozių reikia apsvaistyti kitų anticitokininių vaistinių preparatų skyrimą.^d Negalima viršyti 3 tocilizumabo dozių per 24 valandas ar 4 dozių iš viso.</p> <p>Jei per 24 valandas nepagerėja, reikia apsvaistyti skirti metilprednizolono (1–2 g i.v., jei reikia, kartoti kas 24 valandas; mažinti dozę pagal kliniškes indikacijas) arba kitų imunosupresantų (pvz., kitų prieš T ląsteles nukreiptų vaistinių preparatų).</p>
--	---

^a Remiantis 2019 m. Amerikos transplantacijos ir ląstelių terapijos draugijos (angl. *American Society for Transplant and Cellular Therapy, ASTCT*) klasifikavimo sistema (*Lee et al, 2019*), pakeista įtraukiant toksinį poveikį organams.

^b Daugiau informacijos pateikiama tocilizumabo skyrimo informacijoje. Reikia apsvaistyti alternatyvias priemones (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

^c Priskiriama CIS. Karščiavimas ne visada gali pasireikšti kartu su hipotenzija ar hipoksija, nes jį gali užmaskuoti kitas skirtas gydymas, toks kaip gydymas karščiavimui mažinti ar prieš citokinus nukreiptas gydymas (pvz., tocilizumabas ar steroidai). Karščiavimo nebuvimas neturi įtakos CIS valdymo sprendimui. Šiuo atveju CIS valdoma gydant hipotenziją ir (arba) hipoksiją bei kitą sunkesnę simptomą, kuris nėra priskiriamas jokiai kitai priežastčiai.

^d Galima apsvaistyti monokloninių antikūnų, nukreiptų prieš citokinus (pvz., anti-IL1, tokių kaip anakinra), skyrimą vadovaujantis įstaigoje galiojančia į gydymą nereaguojančio CIS gydymo praktika.

^e Mažos tėkmės nosies kaniulė tiekia ≤ 6 l/min., didelės tėkmės nosies kaniulė >6 l/min.

^f Tęsti kortikosteroidų vartojimą iki tol, kol nepageidaujamas reiškinys palengvės iki 1-ojo laipsnio ar mažiau; mažinti steroidų vartojimą, jeigu iš viso kortikosteroidai buvo vartoti ilgiau nei 3 paras.

Neurologinis toksinis poveikis

Po gydymo CARVYKTI dažnai pasireiškia neurologinis toksinis poveikis, kuris gali būti mirtinas arba pavojingas gyvybei (žr. 4.8 skyrių). Neurologinis toksinis poveikis apėmė ICANS, judėjimo ir neurokognityvinį toksinį poveikį (JNTP) su parkinsonizmo simptomais ir požymiais, Gijeno-Bare (*Guillain-Barré*) sindromą, periferines neuropatijas ir galvinio nervo paralyžius. Pacientai turi būti informuoti apie šio neurologinio toksinio poveikio požymius bei simptomus, ir apie uždelstą kai kurių toksinio poveikio reiškinų pasireiškimo pradžią. Pacientus reikia informuoti, kad, bet kuriuo metu pasireiškus bet kuriems šio neurologinio toksinio poveikio požymiams ar simptomams, reikia nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos tolimesniam būklės įvertinimui ir jos valdymui.

Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurologinio toksinio poveikio sindromas (angl., *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS*)

CARVYKTI vartojantiems pacientams po gydymo gali pasireikšti mirtinos ar gyvybei pavojingos ICANS, įskaitant pasireiškimą prieš CIS, kartu su CIS, praėjus CIS arba nesant CIS. Simptomai apima afaziją, lėtą kalbėjimą, disgrafiją, encefalopatiją, sutrikusią sąmonę ir sumišimo būseną.

Prieš CARVYKTI infuziją pacientams, kuriems yra didelis navikinių ląstelių kiekis, reikia apsvaistyti tarpinį navikinių ląstelių kiekį mažinantį gydymą, galintį sumažinti neurologinio toksinio poveikio išsivystymo riziką (žr. 4.8 skyrių). Keturias savaites po infuzijos reikia stebėti, ar pacientams

nepasireiškia ICANS požymiai ar simptomai. Atsiradus pirmiesiems ICANS požymiams, nedelsiant turi būti įvertinta, ar pacientą reikia hospitalizuoti, ir turi būti pradėtas palaikomasis gydymas, kaip nurodyta toliau 2 lentelėje. Ankstyvas CIS ar ICANS nustatymas ir agresyvus gydymas gali būti svarbūs siekiant išvengti neurologinio toksinio poveikio atsiradimo ar pasunkėjimo. Pacientams pasveikus nuo CIS ir (arba) ICANS ir toliau reikia stebėti, ar jiems nepasireiškia neurologinio toksinio poveikio požymiai ir simptomai.

Su CARVYKTI susijusio neurologinio toksinio poveikio valdymas

Pasireiškus pirmajam neurologinio toksinio poveikio, įskaitant ICANS, požymiui, reikia apsvarstyti neurologinio įvertinimo galimybę. Reikia atmesti kitas neurologinių simptomų priežastis. Sunkauso ar gyvybei pavojingo neurologinio toksiškumo atveju reikalinga intensyvi ir palaikomoji terapija.

Jeigu įtariama, kad neurologinio toksinio poveikio metu kartu pasireiškia CIS, reikia skirti:

- kortikosteroidų taikant agresyvesnę gydymą, atsižvelgiant į CIS ir neurologinio toksinio poveikio laipsnį, nurodytą 1 ir 2 lentelėje,
- tocilizumabo, remiantis 1 lentelėje nurodytu CIS laipsniu,
- vaistinio preparato nuo traukulių, atsižvelgiant į 2 lentelėje aprašytą neurologinį toksinį poveikį.

2 lentelė. ICANS valdymo gairės

ICANS laipsnis ^a	Kortikosteroidai
<p>1 laipsnis</p> <p>ICE balas 7–9^b</p> <p>arba sutrikusi sąmonė: spontaniškai pabunda.</p>	<p>Apsvarstyti 10 mg deksametazono^c skyrimą į veną kas 6 – 12 valandų nuo 2 iki 3 dienų.</p> <p>Apsvarstyti, ar nereikia skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių vaistinių preparatų nuo traukulių (pvz., levetiracetamo) traukulių profilaktikai.</p>
<p>2 laipsnis</p> <p>ICE balas 3-6^b</p> <p>arba sutrikusi sąmonė: pabunda kalbinant.</p>	<p>Skirti 10 mg deksametazono^c į veną kas 6 valandas nuo 2 iki 3 dienų ar ilgiau, jei simptomai neišnyksta.</p> <p>Apsvarstyti steroidų dozės mažinimą, jeigu iš viso kortikosteroidai vartojami ilgiau nei 3 dienas.</p> <p>Apsvarstyti, ar nereikia skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių vaistinių preparatų nuo traukulių (pvz., levetiracetamo) traukulių profilaktikai.</p>
<p>3 laipsnis</p> <p>ICE balas 0–2^b</p> <p>(Jei ICE balas yra 0, bet pacientą galima pažadinti (pvz., budrus su globalia afazija) ir atlikti įvertinimą)</p> <p>arba sutrikusi sąmonė: pabunda tik prisilietus,</p> <p>arba traukuliai, kurie gali būti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bet kokie kliniškai pasireiškiantys traukuliai, židininiai arba generalizuoti, greitai praeinantys, arba • kliniškai traukuliai nepasireiškia, tačiau EEG nustatomas traukulinis aktyvumas, kuris nutraukiamas atlikus intervenciją, <p>arba padidėjęs intrakranijinis spaudimas: židininė / vietinė edema, nustatoma atlikus neurovaizdinius tyrimus^d.</p>	<p>Skirti 10–20 mg deksametazono^c į veną kas 6 valandas.</p> <p>Jeigu neurologinis toksinis poveikis per 48 valandas nepalengvėja arba pasunkėja, padidinti deksametazono^c dozę iki mažiausiai 20 mg į veną kas 6 valandas; dozę sumažinti per 7 dienas,</p> <p>ARBA padidinti iki didelės metilprednizolono dozės (1 g/per parą, jei reikia, kartojant kas 24 valandas; mažinti pagal klinikines indikacijas).</p> <p>Apsvarstyti, ar nereikia skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių vaistinių preparatų nuo traukulių (pvz., levetiracetamo) traukulių profilaktikai.</p>

<p>4 laipsnis</p> <p>ICE balas 0^b (paciento nepavyksta pažadinti ir jam negalima atlikti ICE įvertinimo)</p> <p>ar sutrikusi sąmonė, kai:</p> <ul style="list-style-type: none"> paciento nepavyksta pažadinti arba reikalingi intensyvūs ar kartotiniai taktiliniai dirgikliai, kurie jį prižadintų, arba stuporas arba koma, <p>ar traukuliai^d, kurie gali būti:</p> <ul style="list-style-type: none"> gyvybei pavojingi ilgai trunkantys traukuliai (> 5 min), arba pasikartojantys kliniškai pasireiškiantys arba nepasireiškiantys, bet sukeltantys elektrinius iškrūvius galvos smegenyse, traukuliai, tarp priepuolių negrįžtant į pradinę būseną, <p>arba motorikos sutrikimai^e:</p> <ul style="list-style-type: none"> gilus židininis motorinis silpnumas, toks kaip hemiparezė arba paraparezė, <p>arba padidėjęs intrakranijinis spaudimas / smegenų edema pasireiškiantys šiais požymiais / simptomais:</p> <ul style="list-style-type: none"> difuzine smegenų edema, nustatoma atlikus neurovaizdinius tyrimus, arba decerebracine arba dekortikacine kūno poza, arba VI galvinio nervo paralyžius, arba regos nervo disko edema, arba Kušingo triada 	<p>Skirti 10–20 mg deksametazono^c į veną kas 6 valandas.</p> <p>Jeigu neurologinis toksinis poveikis per 24 valandas nepalengvėja arba pasunkėja, padidinti iki didelės metilprednizolono dozės (1–2 g/per parą, jei reikia, kartojant kas 24 valandas; mažinti pagal klinikines indikacijas).</p> <p>Apsvarstyti, ar nereikia skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių vaistinių preparatų nuo traukulių (pvz., levetiracetamo) traukulių profilaktikai.</p> <p>Jei įtariamas padidėjęs intrakranijinis spaudimas / smegenų edema, reikia apsvarstyti taikyti hiperventiliaciją ir hiperosmolinę terapiją. Skirti dideles metilprednizolono dozes (1–2 g/per parą, jei reikia, kartojant kas 24 valandas; mažinti pagal klinikines indikacijas) ir apsvarstyti kreiptis neurologo ir (arba) neurochirurgo konsultacijai.</p>
--	--

EEG = elektroencefalograma; ICE = su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusi encefalopatija

Pastaba: ICANS laipsnis ir valdymas yra nustatomi pagal sunkiausią įvykį (ICE balą, sąmonės lygį, traukulius, motorinės funkcijos reiškinius, padidėjusį intrakranijinį spaudimą / smegenų edemą), kurio negalima priskirti jokiai kitai priežastčiai.

^a Neurologinis toksinis poveikis klasifikuojamas pagal Amerikos transplantacijos ir ląstelių terapijos draugijos (angl. *American Society for Transplant and Cellular Therapy, ASTCT*) 2019 m. kriterijus (*Lee et.al, 2019*).

^b Jei pacientą pavyksta pažadinti ir jam gali būti atliktas su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusios encefalopatijos (ICE) įvertinimas, reikia įvertinti, kaip aprašyta 3 lentelėje toliau.

^c Visos nuorodos į deksametazono vartojimą yra apie deksametazono ar jo ekvivalento vartojimą.

^d Intrakranijinis kraujavimas su susijusia edema arba be jos nėra laikomas neurologinio toksinio poveikio požymiu ir nėra įtrauktas į ICANS klasifikaciją. Jis gali būti klasifikuojamas pagal CTCAE 5.0 versiją.

^e Drebbėjimas ir mioklonija, susiję su imuninių efektorinių ląstelių terapijomis, gali būti klasifikuojami pagal CTCAE 5.0 versiją, bet ICANS vertinimui įtakos neturi.

3 lentelė: Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusios encefalopatijos (angl., *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy - ICE*) įvertinimas

Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusios encefalopatijos įvertinimo priemonė^a	
	Taškai
Orientacija: orientavimasis, kokie yra metai, koks yra mėnuo, kokioje yra mieste ir kokioje ligoninėje	4
Įvardinimas: įvardyti 3 objektus (pvz., parodyti į laikrodį, rašiklį, sagą)	3
Nurodymų vykdymas: (pvz., „parodykite man“)	1

2 pirštus“ arba „užsimerkite ir iškiškite liežuvį“)	
Rašymas: gebėjimas parašyti standartinį sakinį	1
Dėmesys: suskaičiuoti atgaline tvarka nuo 100 dešimtimis	1

^a ICE įvertinimo priemonės įverčiai:

- 10 balų: jokio pablogėjimo
- 7–9 balai: 1-asis laipsnis pagal ICANS
- 3–6 balai: 2-asis laipsnis pagal ICANS
- 0–2 balai: 3-iasis laipsnis pagal ICANS
- 0 balų: pacientas neatsibunda ir negali atlikti ICE įvertinimo: 4-asis laipsnis pagal ICANS

Toksinis poveikis judėjimui ir neurokognityvinis toksinis poveikis su parkinsonizmo požymiais ir simptomais

Buvo pranešimų apie CARVYKTI tyrimų metu pasireiškusių neurologinį toksinį poveikį judėjimui ir neurokognityvinį toksinį poveikį su parkinsonizmo požymiais ir simptomais. Buvo pastebėta grupė skirtingu laiku prasidedančių simptomų apimančių daugiau nei vieną simptomų sritį, įskaitant judėjimo (pvz., mikrografiją, drebinimą, bradikineziją, rigidiškumą, pasvirusią laikyseną, svyruojančią eiseną), kognityvinių gebėjimų (pvz., atminties praradimą, dėmesio sutrikimą, sumišimą) ir asmenybės pokyčių (pvz., veido išraiškų susilpnėjimą, emocijų nebuvimą, veido išraiškų nebuvimą, apatiją), dažnai su sunkiai pastebima pradžia (pvz., mikrografija, emocijų nebuvimas), kai kuriems pacientams šie sutrikimai progresavo iki negalėjimo dirbti ar pasirūpinti savimi. Daugumai šių pacientų buvo dviejų ar daugiau veiksmų derinys, toks kaip didelis navikinių ląstelių kiekis gydymo pradžioje (kaulų čiulpuose plazminių ląstelių $\geq 80\%$ ar M baltymo pikas kraujo serume ≥ 5 g/dl, ar lėgųjų lengvųjų grandinių kraujo serume $\geq 5,000$ mg/l), anksčiau buvęs 2-ojo ar didesnio laipsnio CIS, anksčiau buvęs ICANS ir didelė CAR-T ląstelių ekspansija ir išlikimas. Gydymas levodopa / karbidopa (n=4) buvo neveiksmingas lengvinant simptomus šiems pacientams.

Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda parkinsonizmo požymiai ir simptomai, kurių pasireiškimo pradžia gali būti uždelsta, ir šiuos požymius ir simptomus reikia valdyti taikant palaikomojo gydymo priemones.

Gijeno-Bare (Guillain-Barré) sindromas

Buvo pranešimų apie Gijeno-Bare (*Guillain-Barré*) sindromo (GBS) pasireiškimą po gydymo CARVYKTI. Simptomai, apie kuriuos buvo pranešta, apėmė simptomus panašius į Milerio-Fišerio (*Miller-Fisher*) GBS variantą, motorinį silpnumą, kalbos sutrikimus ir poliradikuloneuritą (žr. 4.8 skyrių).

Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia GBS. Pacientus, kuriems yra periferinė neuropatija, reikia įvertinti dėl GBS pasireiškimo. Atsižvelgiant į toksinio poveikio sunkumą, reikia apsvarstyti gydymą į veną leidžiamu imunoglobulinu (i.v. IG) ir plazmaferezės taikymą.

Periferinė neuropatija

CARVYKTI tyrimų metu buvo pranešimų apie periferinės neuropatijos, įskaitant sensorinę, motorinę ar sensomotorinę, pasireiškimą.

Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia periferinių neuropatijų požymiai ir simptomai. Atsižvelgiant į simptomų bei požymių sunkumą ir progresavimą, reikia apsvarstyti trumpo gydymo kurso sisteminius kortikosteroidais skyrimą.

Galvinių nervų paralyžius

CARVYKTI tyrimų metu buvo pranešimų apie 7-ojo, 3-ojo, 5-ojo ir 6-ojo galvinio nervo paralyžių, kartais abipusį, galvinio nervo paralyžiaus pasunkėjimą po pagerėjimo ir periferinės neuropatijos atsiradimą pacientams, kuriems yra galvinio nervo paralyžius.

Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia galvinių nervų paralyžiaus požymių ir simptomų. Atsižvelgiant į simptomų bei požymių sunkumą ir progresavimą, reikia apsvarstyti trumpo gydymo kurso sisteminius kortikosteroidais skyrimą.

Ilgalaikės ir pasikartojančios citopenijos

Po limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos ir CARVYKTI infuzijos pacientams kelias savaites gali tęstis citopenija, kurią reikia gydyti pagal vietines gaires. CARVYKTI tyrimų metu beveik visiems pacientams pasireiškė viena ar daugiau 3-iojo ar 4-ojo laipsnio citopenijos nepageidaujama reakcija. Daugumai pacientų laiko nuo infuzijos iki pirmojo 3-iojo ar 4-ojo laipsnio citopenijos pasireiškimo mediana buvo mažiau nei dvi savaitės, daugumai pacientų iki 30 dienos citopenija sumažėjo iki 2-ojo laipsnio ar daugiau (žr. 4.8 skyrių).

Prieš CARVYKTI infuziją ir po jos reikia atlikti paciento kraujo tyrimus. Esant trombocitopenijai reikia apsvarstyti skirti palaikomąjį gydymą perpilant kraują. Ilgalaikė neutropenija buvo susijusi su padidėjusia infekcijų pasireiškimo rizika. Mieloidinių ląstelių augimo faktoriai, ypač granulocitų makrofagų kolonijas stimuliuojantys faktoriai (GM-KSF), gali pasunkinti CIS simptomus, todėl jų nerekomenduojama skirti per pirmąsias 3 savaites po CARVYKTI infuzijos arba iki CIS išnykimo.

Sunkios infekcijos ir febrilinė neutropenija

Po CARVYKTI infuzijos pacientams buvo nustatyta sunkių infekcijų, įskaitant pavojų gyvybei kėlusias ar mirtį lėmusias infekcijas, atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Prieš ir gydymo CARVYKTI metu reikia stebėti pacientų būklę dėl galimo infekcijų požymių ir simptomų pasireiškimo bei pacientus atitinkamai gydyti. Laikantis vietinių reikalavimų, reikia skirti antimikrobinį profilaktinį gydymą. Žinoma, kad infekcijos gali pasunkinti kartu pasireiškiančio CIS eigą bei jo gydymą. CARVYKTI negalima skirti pacientams, kuriems yra kliniškai reikšminga aktyvi infekcija, kol ji nebus sukontroliuota.

Febrilinės neutropenijos atveju reikia įvertinti infekciją ir skirti plataus spektro antibiotikų, skysčių bei taikyti kitus palaikomojo gydymo metodus pagal medicininės indikacijas.

CARVYKTI gydytiems pacientams gali būti padidėjusi sunkių / mirtinų COVID-19 infekcijų rizika. Pacientus reikia informuoti apie prevencinių priemonių taikymo svarbą.

Virusų reaktyvacija

Pacientams, gydytiems B ląsteles veikiančiais vaistiniaisiais preparatais, gali pasireikšti hepatito B viruso (HBV) reaktyvacija, kai kuriais atvejais galinti sukelti žaibinės formos hepatitą, kepenų funkcijos nepakankamumą ir mirtį.

Šiuo metu neturima CARVYKTI gamybos patirties pacientams, kuriems nustatyta ŽIV, aktyvi HBV ar aktyvi HCV infekcija. Prieš surenkant ląsteles vaistinio preparato gamybai, būtina atlikti atrankinius HBV, HCV, ŽIV ir kitų infekcijų tyrimus (žr. 4.2 skyrių).

Hipogamaglobulinemija

Po gydymo CARVYKTI pacientams gali pasireikšti hipogamaglobulinemija.

Po gydymo CARVYKTI reikia stebėti imunoglobulinų koncentraciją; reikia skirti i.v.IG, kai IgG <400 mg/dl. Gydyti reikia vadovaujantis standartinėmis gydymo gairėmis, įskaitant antibiotikų skyrimą arba antivirusinę profilaktiką ir infekcijos stebėjimą.

Antrinės piktybinės ligos

CARVYKTI gydytiems pacientams gali atsirasti antrinių piktybinių ligų. Vykdomo tyrimo metu buvo pranešta apie CAR teigiamų T ląstelių limfomos atvejį. Pacientus reikia visą gyvenimą stebėti, ar neatsirado antrinių piktybinių ligų. Atsiradus antrinei piktybinei ligai, reikia kreiptis į bendrovę dėl instrukcijų, kaip paimti paciento mėginius ištyrimui.

Poveikis virusologiniams tyrimams

Dėl ribotų ir trumpų identiškos genetinės informacijos tarp lentiviruso vektoriaus, naudojamo gaminant CARVYKTI ir ŽIV, atkarpų, kai kurių ŽIV nukleorūgščių testų (NAT) rezultatai gali būti klaidingai teigiami.

Kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystė

CARVYKTI gydytiems pacientams negalima būti kraujo, organų, audinių ir ląstelių, skirtų transplantacijai, donorais. Ši informacija pateikiama išpėjamojoje paciento kortelėje, kurią reikia duoti pacientui.

Padidėjęs jautrumas

CARVYKTI infuzija gali sukelti alerginių reakcijų. Sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją, gali pasireikšti dėl CARVYKTI pagalbinės medžiagos dimetilsulfoksido (DMSO) ar kanamicino likučių. 2 valandas po infuzijos pacientus reikia atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia sunkios reakcijos požymių ir simptomų. Atsižvelgiant į padidėjusio jautrumo reakcijos sunkumą, pacientus reikia nedelsiant gydyti ir tinkamai valdyti būklę.

Ilgalaikis stebėjimas

Tikimasi, kad pacientai užsiregistruos registre ir bus stebimi, siekiant geriau suprasti ilgalaikį CARVYKTI saugumą ir veiksmingumą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinės ar farmakodinaminės CARVYKTI sąveikos su kitais vaistiniais preparatais neatlikta.

T ląstelių funkciją slopinančių vaistinių preparatų vartojimas kartu oficialiai netirtas. T ląstelių funkciją stimuliuojančių vaistinių preparatų vartojimas kartu netirtas ir poveikis nežinomas.

Klinikinių CARVYKTI tyrimų metu kai kuriems pacientams gydant CIS reikėjo tocilizumabo, kortikosteroidų ir anakinros. Skyrus tocilizumabo, CARVYKTI ląstelės toliau dauginosi ir išliko. Tyrime MMY2001 tocilizumabu gydytų pacientų (n=68) CARVYKTI C_{max} ir AUC_{0-28d} buvo atitinkamai 81 % ir 72 % didesnis, lyginant su pacientais (n=29), kuriems tocilizumabo skirta nebuvo. Pacientų, vartojusių kortikosteroidų (n=28), C_{max} ir AUC_{0-28d} buvo atitinkamai 75 % ir 112 % didesnis, lyginant su pacientais (n=69), nevartojusiais kortikosteroidų. Taip pat, pacientų, kuriems buvo skirta anakinros (n=20), C_{max} ir AUC_{0-28d} atitinkamai buvo 41 % ir 72 % didesnis, lyginant su pacientų, nevartojusių anakinros (n=77). Tyrimo MMY3002 metu, su tocilizumabu ir kortikosteroidais susiję rezultatai buvo tokie patys kaip tyrime MMY2001.

Gyvosios vakcinos

Skiepijimo gyvosiomis virusinėmis vakcinomis saugumas gydymo CARVYKTI metu ir po jo neištirtas. Dėl atsargumo mažiausiai 6 savaites prieš pradėdant limfocitų kiekį mažinančią chemoterapiją, gydant CARVYKTI ir iki imuninio atsistatymo po gydymo CARVYKTI gyvosiomis virusinėmis vakcinomis skiepyti nerekomenduojama.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Prieš pradėdant gydymą CARVYKTI vaisingoms moterims reikia atlikti nėštumo testą. Ekspozicijos duomenų nepakanka, kad būtų galima rekomenduoti kontracepcijos trukmę po gydymo CARVYKTI.

Klinikinių tyrimų metu vaisingoms pacientėms buvo patariama naudoti ypač veiksmingą kontracepcijos metodą, o vaisingų ar nėščių moterų partneriams vyrams buvo nurodoma naudoti barjerinį metodą iki vienerių metų po CARVYKTI vartojimo.

Informaciją apie kontracepcijos poreikį pacientams, kuriems taikoma limfocitų kiekį mažinanti chemoterapija, žr. limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos skyrimo informacijoje.

Nėštumas

Duomenų apie CARVYKTI vartojimą nėštumo metu nėra. CARVYKTI toksiškumo reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų su gyvūnais atlikta nebuvo. Nežinoma, ar CARVYKTI gali patekti į vaisiaus organizmą ir sukelti toksišią poveikį vaisiui.

Todėl nerekomenduojama CARVYKTI vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nevarato kontracepcijos priemonių. Nėščiosioms reikia nurodyti galimą riziką vaisiui. Nėštumo po gydymo CARVYKTI klausimus reikia aptarti su gydančiu gydytoju.

Nėščiosioms, kurioms buvo skirta CARVYKTI, gali pasireikšti hipogamaglobulinemija. Reikia apsvarstyti moterų, kurios buvo gydomos CARVYKTI, naujagimiams paskirti imunoglobulino koncentracijos tyrimus.

Žindymas

Nežinoma, ar CARVYKTI išsiskiria į moterų pieną. Žindančioms moterims reikia nurodyti galimą riziką žindomam kūdikiui.

Sprendimą dėl žindymo po gydymo CARVYKTI reikia aptarti su gydančiu gydytoju.

Vaisingumas

Duomenų apie CARVYKTI poveikį vaisingumui nėra. CARVYKTI poveikis patinų ir patelių vaisingumui tyrimuose su gyvūnais vertinamas nebuvo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

CARVYKTI stipriai veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Kadangi gali pasireikšti nervų sistemos sutrikimų, CARVYKTI gydomiems pacientams 8 savaites po CARVYKTI infuzijos yra sąmonės pakitimo arba sutrikimo ar koordinacijos sutrikimo rizika (žr. 4.4 skyrių). Pacientams reikia patarti šiuo pradiniu laikotarpiu ar pasireiškus bet kokiems naujiems neurologiniams simptomams susilaikyti nuo vairavimo ir pavojingų užsiėmimų ar veiklos, tokios kaip darbas su sunkiasvoriais ar potencialiai pavojingais mechanizmais.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

CARVYKTI saugumas buvo įvertintas 396 suaugusiems daugine mieloma sergantiems pacientams, kuriems buvo atliktos CARVYKTI infuzijos, trijų atvirųjų klinikinių tyrimų metu: tyrime MMY2001 (N=106), į kurį buvo įtraukti pacientai iš pagrindinio 1b/2 fazės tyrimo grupės (JAV; n=97) ir iš papildomos grupės (Japonijoje; n=9), 2 fazės tyrime MMY2003 (n=94), ir 3 fazės tyrime MMY3002 (N=196).

Dažniausios CARVYKTI nepageidaujamos reakcijos ($\geq 20\%$) buvo neutropenija (89%), karščiavimas (84%), CIS (83%), trombocitopenija (60%), anemija (60%), raumenų ir kaulų skausmas (38%), nuovargis (35%), limfopenija (34%), leukopenija (33%), hipotenzija (33%), viduriavimas (31%), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (30%), hipogamaglobulinemija (29%), transaminazių aktyvumo padidėjimas (25%), galvos skausmas (24%), pykinimas (23%) ir kosulys (21%).

Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 41% pacientų, sunkios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta $\geq 2\%$ pacientų, buvo CIS (11%), pneumonija (7%), sepsis (5%), virusinė infekcija (4%), neutropenija (4%), galvinių nervų paralyžius (4%), ICANS (4%), encefalopatija (3%), bakterinės infekcijos (2%), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (2%), gastroenteritas (2%), febrilinė neutropenija (2%), trombocitopenija (2%), hemofagocitinė limfohistiocitozė (2%), motorinės funkcijos sutrikimas (2%), dusulys (2%), viduriavimas (2%) ir inkstų funkcijos nepakankamumas (2%).

Dažniausios ($\geq 5\%$) ≥ 3 -iojo laipsnio nehematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo transaminazių aktyvumo padidėjimas (11%), pneumonija (9%), febrilinė neutropenija (8%), sepsis (7%),

gamaglutamiltransferazės aktyvumo padidėjimas (6 %), hipotenzija (6 %), karščiavimas (6 %), bakterinė infekcija (5 %) ir hipogamaglobulinemija (5 %).

Dažniausi ($\geq 20\%$) ≥ 3 -iojo laipsnio hematologinių rodmenų pokyčiai buvo neutropenija (88 %), trombocitopenija (44 %), anemija (44 %), limfopenija (33 %) ir leukopenija (32 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

4 lentelėje pateikiama nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių CARVYKTI vartojusiems pacientams, santrauka. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka, apibūdinant taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos CARVYKTI gydytiems daugine mieloma sergantiems pacientams (N=396)

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija	Dažnumas (%)	
			Visų laipsnių	≥ 3 laipsnio
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Bakterinė infekcija ^{**}	13	5
		Viršutinių kvėpavimo takų infekcija [*]	30	2
		Virusinė infekcija [*]	17	4
		Pneumonija ^{**}	12	9
	Dažnas	Sepsis ^{1#}	9	7
		Gastroenteritas ²	6	1
		Šlapimo takų infekcija ³	5	1
	Grybelinė infekcija [*]	3	<1	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Neutropenija [*]	89	88
		Trombocitopenija	60	44
		Anemija ⁴	60	44
		Leukopenija	33	32
		Limfopenija	34	33
		Koagulopatija ⁵	12	3
	Dažnas	Febrilinė neutropenija	8	8
		Limfocitozė ⁶	3	1
Imuninės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Hipogamaglobulinemija [*]	29	5
		Citokinių išsiskyrimo sindromas [#]	83	4
	Dažnas	Hemofagocitinė limfocitozė [#]	3	2
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Hipokalcemija	16	3
		Hipofosfatemija	17	4
		Apetito sumažėjimas	15	1
		Hipokalemija	17	2
		Hipoalbuminemija	11	<1
		Hiponatremija	10	2
		Hipomagnezemija	12	<1
Hiperferitinemija ⁷	10	2		
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Delyras ⁸	3	<1
		Asmenybės pokyčiai ⁹	3	1
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Encefalopatija ^{10#}	10	2
		Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurologinio toksiškumo sindromas [#]	11	2

		Motorinės funkcijos sutrikimas ¹¹	13	2
		Svaigulys*	13	1
		Galvos skausmas	24	0
		Miego sutrikimai ¹²	10	1
	Dažnas	Afazija ¹³	5	<1
		Galvinių nervų paralyžius ¹⁴	7	1
		Parezė ¹⁵	1	<1
		Ataksija ¹⁶	4	<1
		Drebėjimas*	5	<1
		Neurologinis toksiškumas [#]	1	1
		Periferinė neuropatija ¹⁷	7	1
	Nedažnas	Gijeno-Bare (<i>Guillain-Barre</i>) sindromas	<1	<1
Širdies sutrikimai	Labai dažnas	Tachikardija*	13	1
	Dažnas	Širdies ritmo sutrikimai ¹⁸	4	2
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažnas	Hipotenzija*	33	6
		Hipertenzija	11	4
		Hemoragija ^{19#}	10	2
	Dažnas	Trombozė*	4	1
		Kapiliarų pralaidumo sindromas	1	0
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas	Hipoksija*	13	4
		Dusulys ^{20#}	14	3
		Kosulys*	21	0
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas ²¹	31	3
		Pykinimas	23	<1
		Vėmimas	12	0
		Vidurių užkietėjimas	15	0
	Dažnas	Pilvo skausmas*	8	0
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas	Hiperbilirubinemija	3	1
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Išbėrimas*	9	0
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Raumenų ir kaulų skausmas*	38	3
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Inkstų funkcijos nepakankamumas ²²	6	4
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Karščiavimas	84	6
		Nuovargis*	35	4
		Šaltkrėtis	14	0
		Edema ²³	16	1
		Skausmas*	11	1
Tyrimai	Labai dažnas	Transaminazių aktyvumo padidėjimas*	25	11
		Gamaglutamiltransferazės aktyvumo padidėjimas	10	6
	Dažnas	C-reaktyvinio baltymo koncentracijos padidėjimas	7	1
		Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje	8	3

Nepageidaujamos reakcijos praneštos naudojant MedDRA 25.0 versiją

Įskaitant mirtiną (-as) baigtį(-is).

* Remiantis sugrupuotais terminais.

¹ Sepsis apima bakteremiją, bakterinį sepsį, candida sukeltą sepsį, su prietaisu susijusią bakteremiją, enterokokinę bakteremiją, haemophilus sukeltą sepsį, neutropeninį sepsį, pseudomonas bakteremiją, pseudomonas sukeltą sepsį, sepsį,

- septinį šoką, stafilokokinę bakteremiją, streptokokinį sepsį, sisteminę kandidozę ir urosepsį.
- 2 Gastroenteritas apima bakterinį enterokolitą, infekcinį enterokolitą, virusinį enterokolitą, enterovirusinę infekciją, gastroenteritą, kriptosporidijų sukeltą gastroenteritą, rotavirusinį gastroenteritą, salmonelių sukeltą gastroenteritą, virusinį gastroenteritą, virškinimo trakto infekciją ir storosios žarnos infekciją.
 - 3 Šlapimo takų infekcija apima cistitą, escherichia sukeltą šlapimo takų infekciją, šlapimo takų infekciją, bakterinę šlapimo takų infekciją ir virusinę šlapimo takų infekciją.
 - 4 Anemija apima anemiją ir geležies stokos anemiją.
 - 5 Koagulopatija apima pailgėjusį dalinį aktyvuoto tromboplastino laiką, sumažėjusią fibrinogeno koncentraciją kraujyje, kraujo krešėjimo tyrimo pakitimus, koagulopatiją, diseminuotą intravaskulinę koaguliaciją, hipofibrinogenemiją, tarptautinio normalizuoto santykio padidėjimą, protrombino kiekio padidėjimą ir protrombino laiko pailgėjimą.
 - 6 Limfocitozė apima limfocitų skaičiaus padidėjimą ir limfocitozę.
 - 7 Hiperferitinemija apima hiperferitinemiją ir feritino koncentracijos padidėjimą kraujo serume.
 - 8 Delyras apima ažitaciją, delyrą, dezorientaciją, euforinę nuotaiką, haliucinaciją, sudirgimą ir neramumą.
 - 9 Asmenybės pokyčiai apima neadekvačias emocijas, abejingumą, asmenybės pokyčius ir veido išraiškų sumažėjimą.
 - 10 Encefalopatija apima amneziją, bradifreniją, sumišimo būseną, sumažėjusį sąmonės lygį, dėmesio sutrikimą, encefalopatiją, letargiją, atminties sutrikimus, psichikos sutrikimus, psichomotorinį sulėtėjimą ir lėtą atsaką į dirgiklius.
 - 11 Motorinė disfunkcija apima agrafiją, disgrafiją, akių vokų ptozę, mikrografiją, motorinės funkcijos sutrikimą, raumenų rigidiškumą, raumenų spazmus, raumenų įtempimą, raumenų silpnumą, miokloniją ir parkinsonizmą.
 - 12 Miego sutrikimai apima padidėjusį mieguistumą, nemigą, miego sutrikimą ir mieguistumą.
 - 13 Afazija apima afaziją, dizartrią, lėtą kalbėjimą ir kalbos sutrikimą.
 - 14 Galvinių nervų paralyžius apima Belo (*Bell*) paralyžių, galvinio nervo paralyžių, veidinio nervo sutrikimą, veido paralyžių, veido parėžę, III-ojo nervo paralyžių, trišakio nervo paralyžių ir VI-ojo nervo paralyžių.
 - 15 Parėžė apima hemiparėžę, parėžę ir šeivinio nervo paralyžių.
 - 16 Ataksija apima ataksiją, pusiausvyros sutrikimą, dismetriją ir eisenos sutrikimą.
 - 17 Periferinė neuropatija apima periferinę neuropatiją, periferinę motorinę neuropatiją, periferinę sensomotorinę neuropatiją, periferinę sensorinę neuropatiją ir polineuropatiją.
 - 18 Širdies ritmo sutrikimai apima prieširdžių virpėjimą, prieširdžių plazdėjimą, antrojo laipsnio atrioventrikulinę blokadą, supraventrikulinę tachikardiją, skilvelines ekstrasistoles ir skilvelinę tachikardiją.
 - 19 Hemoragija apima kateterio vietos hemoragiją, smegenų hemoragiją, junginės kraujavimą, sumušimą, kraujavimą iš nosies, akies sumušimą, vėmimą krauju, hematocheziją, hematomą, hematuriją, hemoptizę, kraujavimą apatinėje žarnyno dalyje, kraujavimą iš plaučių, tinklainės kraujavimą, retroperitoninį kraujavimą, subarachnoidinį kraujavimą ir subduralinę hematomą.
 - 20 Dusulys apima ūminį kvėpavimo nepakankamumą, dusulį, dusulį fizinio krūvio metu, kvėpavimo nepakankamumą, tachipnėją ir švokštimą.
 - 21 Viduriavimas apima kolitą ir viduriavimą.
 - 22 Inkstų funkcijos nepakankamumas apima ūminį inkstų pažeidimą, kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimą, lėtinę inkstų ligą, inkstų funkcijos nepakankamumą ir inkstų funkcijos sutrikimą.
 - 23 Edema apima veido edemą, skysčių kaupimąsi, generalizuotą edemą, hipervolemiją, lokalizuotą edemą, edemą, periferinę edemą, gomurio edemą, periorbitalinę edemą, periferinį patinimą, plaučių perpildymą ir plaučių edemą.

Iš 196 pacientų tyrime MMY3002, 20 pacientų, kuriems buvo didesnės rizikos liga, liga progresavo anksti ir greitai taikant tarpinį gydymą prieš CARVYKTI infuziją, ir jie toliau buvo gydomi CARVYKTI (žr. 5.1 skyrių). Buvo gauta pranešimų apie vienam iš šių pacientų gydymo metu pasireiškusių JNTP (5 %), kuris buvo nesunkus (1 ar 2 laipsnio). Dažniau buvo gauta pranešimų apie 3 ir 4 laipsnio CIS (25 %), įskaitant CIS atvejus, kurie komplikavosi HLH (10 %) ar DIK (10 %). Buvo pranešta apie dažniau pasireiškusių ICANS (35 %) ir sunkesni (3 laipsnio) ICANS (10 %). Penki pacientai mirė dėl su CARVYKTI susijusių mirtinų reiškinų (2 dėl kraujavimo esant HLH ar DIK, ir 3 dėl mirtinų infekcijų).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Citokinių išsiskyrimo sindromas

Apie CIS buvo pranešta 83 % pacientų (n=330); 79 % (n=314) pacientų CIS reiškiniai buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnio, 4 % (n=15) pacientų CIS reiškiniai buvo 3-iojo ar 4-ojo laipsnio ir < 1 % (n=1) pacientų CIS reiškiniai buvo 5-ojo laipsnio. Devyniasdešimt aštuoni procentai pacientų (n=323) nuo CIS pasveiko. Visiems, išskyrus vieną pacientą, CIS trukmė buvo ≤ 18 parų, o vienam pacientui CIS truko 97 paras, jį komplikavo antrinė HLH ir išeitis buvo mirtina. Dažniausi (≥ 10 %) su CIS susiję požymiai ar simptomai buvo karščiavimas (81 %), hipotenzija (28 %), aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas (12 %) ir hipoksija (10 %). Stebėjimo ir gydymo gairės pateiktos 4.4 skyriuje.

Neurologinis toksinis poveikis

Neurologinis toksinis poveikis pasireiškė 23 % pacientų (n=89); 5 % (n=21) pacientų buvo 3-iojo ar 4-ojo laipsnio neurologinis toksinis poveikis ir <1 % (n=3) pacientų buvo 5-ojo laipsnio neurologinis toksinis poveikis (vienam pacientui pasireiškė dėl ICANS, vienam – dėl neurologinio toksinio poveikio su besitęsiančiu parkinsonizmu ir vienam – dėl encefalopatijos). Taip pat vienuolika pacientų mirė, jiems mirties metu tęsėsi neurologinis toksinis poveikis; aštuonios mirtys buvo dėl infekcijos (įskaitant dviejų pacientų su besitęsiančio parkinsonizmo požymiais ir simptomais mirtis, kaip aprašyta toliau) ir po vieną mirties atvejį buvo dėl kvėpavimo nepakankamumo, širdies funkcijos ir kvėpavimo sustojimo bei kraujavimo į parenchimą. Žr. 4.4 skyriuje stebėjimo ir valdymo gaires.

Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurologinio toksiškumo sindromas (angl., Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)

Apibendrintais tyrimų duomenimis (n=396) ICANS pasireiškė 11 % pacientų (n=45), iš kurių 2 % (n=7) pasireiškė 3-iojo ar 4-ojo laipsnio ICANS ir <1 % (n=1) - 5-ojo laipsnio ICANS. Simptomai apėmė afaziją, lėtą kalbėjimą, disgrafiją, encefalopatiją, sumažėjusį sąmonės lygį ir sumišimo būseną. Vidutinė laiko nuo CARVYKTI infuzijos iki ICANS pasireiškimo pradžios mediana buvo 8 dienos (intervalas: nuo 2 iki 15 dienų, išskyrus 1 pacientą, kuriam ICANS pasireiškė 26-ąją dieną) ir trukmės mediana buvo 3 dienos (intervalas: nuo 1 iki 29 dienų, išskyrus 1 pacientą, kuris 40-ąją dieną mirė).

Toksinis poveikis judėjimui ir neurokognityvinis toksinis poveikis su parkinsonizmo požymiais ir simptomais

Apibendrintais tyrimų duomenimis (n=396) iš 89 pacientų, kuriems pasireiškė koks nors neurologinis toksinis poveikis, devyniems pacientams vyrams neurologinis toksinis poveikis pasireiškė su keliais parkinsonizmo požymiais ir simptomais, kitokiais nei ICANS. Didžiausi parkinsonizmo toksinio poveikio laipsniai buvo: 1-ojo laipsnio (n=1), 2-ojo laipsnio (n=2), 3-ojo laipsnio (n=6). Parkinsonizmo pasireiškimo pradžios mediana buvo 38,0 dienos (intervalas: nuo 14 iki 914 dienų) po CARVYKTI infuzijos suleidimo. Vienas pacientas (kuriam buvo 3-ojo laipsnio parkinsonizmas) mirė nuo neurologinio toksinio poveikio su besitęsiančiu parkinsonizmu po CARVYKTI infuzijos praėjus 247 dienoms, ir du pacientai (kuriems buvo 2-ojo ir 3-ojo laipsnio parkinsonizmas) su besitęsiančiu parkinsonizmu mirė dėl infekcinių priežasčių, kurios pasireiškė po CARVYKTI suleidimo praėjus 162 ir 119 dienų. Vienas pacientas pasveiko (po pasireiškusio 3-ojo laipsnio parkinsonizmo). Likusiems 5 pacientams parkinsonizmo simptomai tęsėsi iki 996 dienų po CARVYKTI suleidimo. Visiems 9 pacientams anksčiau buvo CIS (n=5 1-ojo laipsnio; n=6 2-ojo laipsnio; n=1 3-ojo laipsnio; n=1 4-ojo laipsnio), o 6 pacientams iš 9 anksčiau buvo ICANS (n=5 1-ojo laipsnio; n=1 3-ojo laipsnio).

Gijeno-Bare (Guillain-Barré) sindromas

Apibendrintais tyrimų duomenimis (n=396) vienam pacientui buvo pranešta apie po gydymo CARVYKTI pasireiškusį GBS. Nors GBS simptomai po gydymo steroidais ir į veną leidžiamu imunoglobulinu palengvėjo, 139-ąją dieną po CARVYKTI suleidimo pacientas mirė dėl encefalopatijos po gastroenterito su besitęsiančiais GBS simptomais.

Periferinė neuropatija

Apibendrintais tyrimų duomenimis (n=396) 27 pacientams išsivystė periferinė neuropatija, pasireiškianti kaip sensorinė, motorinė ar sensomotorinė neuropatija. Simptomų atsiradimo laiko pradžios mediana buvo 57 dienos (intervalas: nuo 1 iki 914 dienų), periferinės neuropatijos trukmės mediana buvo 140 dienos (intervalas: nuo 1 iki 766 dienų), įskaitant tuos pacientus, kurie serga besitęsiančia neuropatija. Buvo pranešimų, kad 5-iems iš šių 27-ių pacientų pasireiškė 3-ojo arba 4-ojo laipsnio periferinė neuropatija (kuri 1 pacientui praėjo be gydymo, o kitiems 4 pacientams tęsėsi, įskaitant vieną pacientą, kuriam pagerėjo po gydymo deksametazonu). Iš likusių 22 pacientų, kuriems buvo ≤ 2-ojo laipsnio periferinė neuropatija, 6 pacientams periferinė neuropatija praėjo be jokio gydymo, 2 pacientams praėjo po gydymo duloksetinu, o kitiems 10 pacientų periferinė neuropatija tęsėsi.

Galvinių nervų paralyžius

Apibendrintais tyrimų duomenimis (n=396) 27 pacientams pasireiškė galvinių nervų paralyžius. Laiko iki simptomų pasireiškimo mediana buvo 22 dienos (intervalas: nuo 17 iki 101 dienos) po CARVYKTI infuzijos suleidimo, ir laiko, per kurį išnyko simptomai nuo jų atsiradimo pradžios, mediana buvo 56 dienos (intervalas: nuo 1 iki 209 dienų).

Ilgalaikės ir pasikartojančios citopenijos

3-iojo ar 4-ojo laipsnio citopenijos 1-ąją parą po dozavimo, kurios iki 30 dienos po CARVYKTI infuzijos nesumažėjo iki 2-ojo laipsnio ar labiau, buvo: trombocitopenija (33 %), neutropenija (29 %), limfopenija (25 %) ir anemija (3 %). Praėjus pradžioje pasireiškusiai 3-iojo ar 4-ojo laipsnio citopenijai, po 60 dienos po CARVYKTI vartojimo 23 %, 21 %, 7 % ir 4 % pacientų atitinkamai pasireiškė 3-iojo ar 4-ojo laipsnio limfopenija, neutropenija, anemija ir trombocitopenija.

5 lentelėje pateikiamas po dozavimo pasireiškusių 3-iojo ir 4-ojo laipsnio citopenijų, kurios nepagerėjo iki 2-ojo ar mažesnio laipsnio atitinkamai iki 30-osios ir 60-osios dienos, dažnis.

5 lentelė. Ilgalaikių ir pasikartojančių citopenijų po gydymo CARVYKTI dažnis (N=396)

	3-ojo ar 4-ojo laipsnio (%) po 1-sios dienos dozės	Pradinis 3-asis ar 4-asis laipsnis (%), nesumažėjęs ^a iki ≤ 2-ojo laipsnio iki 30 dienos	Pradinis 3-asis ar 4-asis laipsnis (%), nesumažėjęs ^a iki ≤ 2-ojo laipsnio iki 60 dienos	3-ojo ar 4-ojo laipsnio reakcijų pasireiškimas (%) po 60 dienos (praėjus ^a pradinėms 3 ar 4 laipsnio reakcijoms)
Trombocitopenija	191 (48 %)	132 (33 %)	76 (19 %)	14 (4 %)
Neutropenija	381 (96 %)	114 (29 %)	44 (11 %)	81 (21 %)
Limfopenija	391 (99 %)	98 (25 %)	46 (12 %)	90 (23 %)
Anemija	180 (46 %)	11 (3 %)	12 (3 %)	26 (7 %)

^a Kalendorinei dienai bus naudojami laboratorinių tyrimų rezultatai, rodantys didžiausio laipsnio toksiškumą. Reiškimo išnykimo apibrėžimas: jeigu reiškinio išnykimo laikotarpis yra ≤10 dienų, skirtingomis dienomis turi būti fiksuojami 2 iš eilės ≤2-ąjį laipsnį rodantys rezultatai.

Pastabos: analizė apima laboratorinių tyrimų rezultatus, vertintus po 1-osios dienos iki 100-osios tyrimų MMY2001 ir MMY2003 dienos ar iki 112 tyrimo MMY3002 dienos, arba nuo tolimesnio gydymo pradžios, priklausomai nuo to, kas nutinka pirmiau.

Trombocitopenija: 3-iojo ar 4-ojo laipsnio – trombocitų skaičius < 50 000 ląstelių/μl.

Neutropenija: 3-iojo ar 4-ojo laipsnio – neutrofilų skaičius < 1 000 ląstelių/μl.

Limfopenija: 3-iojo ar 4-ojo laipsnio – limfocitų skaičius < 0,5×10⁹ ląstelių/l.

Anemija: 3-iojo laipsnio – hemoglobinas <8g/dl. 4-ojo laipsnio – pagal NCI CTCAE 5.0 versiją neapibrėžta laboratorijoje nustatomu skaičiumi.

Procentas apskaičiuotas pagal gydytų pacientų skaičių.

Sunkios infekcijos

Infekcijos pasireiškė 52 % pacientų (n=206); 17 % pacientų (n=66) pasireiškė 3-iojo ar 4-ojo laipsnio infekcijos, mirtinos infekcijos (COVID-19 pneumonija, pneumonija, sepsis, *Clostridium difficile* sukeltas kolitas, septinis šokas, bronchopulmoninė aspergiliozė, pseudomonų sukeltas sepsis, neutropeninis sepsis ir plaučių abscesas) išsivystė 4 % pacientų (n=17). Dažniausiai (≥ 2 %) kaip apie 3-iojo ar aukštesnio laipsnio infekcijas buvo pranešta apie pneumoniją, COVID-19 pneumoniją ir sepsį. Febrilinė neutropenija stebėta 6 % pacientų, 2 % pasireiškė sunki febrilinė neutropenija. Stebėjimo ir gydymo gairės pateiktos 4.4 skyriuje.

Hipogamaglobulinemija

Apibendrintais tyrimų duomenimis (n=396) hipogamaglobulinemija pasireiškė 30 % pacientų, 5 % iš jų pasireiškė 3-iojo laipsnio hipogamaglobulinemija. 91 % pacientų (359 iš 396) laboratorijoje nustatomo IgG koncentracija po CARVYKTI infuzijos nukrito žemiau 500 mg/dl. Po infuzijos 92 % (363 iš 396) pacientų pasireiškė hipogamaglobulinemija, kuri buvo nustatyta kaip nepageidaujama reakcija arba kaip laboratorijoje nustatomo IgG koncentracija žemiau 500 mg/dl. Penkiasdešimt trims procentams pacientų po CARVYKTI infuzijos dėl nepageidaujamos reakcijos arba profilaktškai į veną buvo leidžiamas imunoglobulinas. Stebėjimo ir gydymo gairės pateiktos 4.4 skyriuje.

Imunogeniškas

CARVYKTI imunogeniškas prieš dozės vartojimą ir daug kartų įvairiuose laiko taškuose po infuzijos buvo vertinamas surišančių antikūnų prieš CARVYKTI nustatymui naudojant validuotą tyrimą. Apibendrintuose tyrimuose (N=363) 23 % (83 iš 363) pacientų mėginiuose buvo rasta gydymo metu susidariusių anti-CAR antikūnų.

Nėra aiškių įrodymų, kad pastebėti anti-CAR antikūnai veikia pradinio CARVYKTI paplitimo kinetiką ir patvarumą bei veiksmingumą ar saugumą.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie CARVYKTI perdozavimo požymius ar pasekmes nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplaziniai vaistiniai preparatai, kiti priešvėžiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – L01XL05.

Veikimo mechanizmas

CARVYKTI yra B ląstelių brendimo antigeną (angl., *B-cell maturation antigen*, *BCMA*) veikiantis, genetiškai modifikuotų autologinių T ląstelių imunoterapinis vaistinis preparatas. Šis vaistinis preparatas perprogramuoja paties paciento T ląsteles, naudojant transgeną, koduojantį chimerinį antigenų receptorių (angl. *chimeric antigen receptor*, *CAR*), kuris identifikuoja ir pašalina ląsteles, ekspresuojančias BCMA. BCMA pirmiausia ekspresuojamas piktybinių dauginės mielomos B linijos ląstelių paviršiuje, taip pat vėlyvosios stadijos B ląstelių ir plazminių ląstelių paviršiuje. CARVYKTI CAR baltymą sudaro du į BCMA nukreipti vieno domeno antikūnai, pasižymintys aukštu afinitetu žmogaus BCMA: 4-1BB kostimuliuojantis domenas ir CD3-zeta (CD3ζ) signalinis citoplazminis domenas. Susijungdamas su BCMA ekspresuojančiomis ląstelėmis, CAR baltymas aktyvina T ląsteles ir didina jų ekspansiją, taip pat šalina ląsteles-taikinius.

Farmakodinaminis poveikis

Eksperimentai, atlikti *in vitro* su kitomis kultūromis, parodė, kad ciltakabtageno autoleucelo sukeltas citotoksinis ir citokinų (gama interferono [IFN-γ], naviko nekrozės faktoriaus alfa [TNF-α] ir interleukino [IL]-2) atpalaidavimo poveikis buvo priklausomas nuo BCMA.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

CARTITUDE-1 (MMY2001 tyrimas)

MMY2001 buvo atvirasis vienos grupės daugiacentris 1b/2 fazės klinikinis tyrimas, kuriame buvo vertinamas CARVYKTI veiksmingumas ir saugumas, skiriant jo suaugusių pacientų, sergančių atsinaujinusia ir atsparia daugine mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai tris gydymo kursus, įskaitant gydymą proteasomos inhibitoriumi, imunomodulatoriumi ir antikūnais prieš CD38, bei kurių liga progresavo paskutiniojo gydymo kurso metu ar per 12 mėnesių laikotarpį po paskutiniojo gydymo kurso, gydymui. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems nustatyta aktyvi ar anksčiau buvusi reikšminga centrinės nervų sistemos (CNS) liga, įskaitant CNS dauginę mielomą, pacientai, anksčiau gydyti kitais anti-BCMA, pacientai, kuriems per 6 mėnesius iki aferezės ar gydymo imunosupresantais metu buvo taikoma alogeninių kamieninių ląstelių transplantacija, pacientai, kuriems kreatinino klirensas < 40 ml/min, absoliuti limfocitų koncentracija < 300/μl, kepenų transaminazės aktyvumas

> 3 kartus viršija viršutinę normos ribą, širdies išstūmimo frakcija < 45 % ar pacientai, kuriems yra aktyvi sunki infekcija.

Iš viso leukoferezė buvo atlikta 113 pacientų; CARVYKTI buvo pagamintas visiems pacientams. Šešiolikai pacientų gydymas CARVYKTI skirtas nebuvo (n=12 po leukoferezės ir n=4 po limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos) – dėl pacientų pasitraukimo (n=5), ligos progresavimo (n=2) arba mirties (n=9).

97 gydytiems pacientams nuo dienos, kai buvo surinkta leukoferezės medžiaga, iki to laiko, kai gamybos vietoje buvo pagamintas infuzinis vaistinis preparatas, praėjusio laikotarpio mediana buvo 29 dienos (intervalas – nuo 23 iki 64 dienų), laiko mediana nuo pradinės leukoferezės iki CARVYKTI infuzijos buvo 47 dienos (intervalas – nuo 41 iki 167 dienų).

Po leukoferezės ir prieš vartojant CARVYKTI 73 iš 97 pacientų (75 %) buvo taikytas tarpinis gydymas. Dažniausiai tarpiniam gydymui (≥ 20 % pacientų) buvo skiriamas deksametazonas – 62 pacientams (63,9 %); bortezomibas – 26 pacientams (26,8 %); ciklofosfamidai – 22 pacientams (22,7 %); pomalidomidas – 21 pacientui (21,6 %).

CARVYKTI buvo skiriamas kaip vienkartinė infuzija į veną 5–7 parą po limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos (ciklofosfamidu 300 mg/m², skiriant į veną kasdien, ir fludarabinu 30 mg/m², skiriant į veną kasdien 3 paras) pradžios. Devyniasdešimt septyniems pacientams CARVYKTI buvo skirta dozėmis, kurių mediana buvo $0,71 \times 10^6$ CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių/kg (intervalas: nuo $0,51$ iki $0,95 \times 10^6$ ląstelių/kg). Visi pacientai CARVYKTI infuzijai ir mažiausiai 10 parų po to buvo hospitalizuoti.

6 lentelė. Pacientų demografinių ir pradinių duomenų santrauka

Analizės rinkinys	Visi gydytieji (N=97)	Visi, kuriems atlikta leukoferezė (N=113)
Amžius (metai)		
Kategorija, n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65 – 75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Mediana (intervalas)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)
Lytis		
Vyrai n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Moterys n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Rasė		
Amerikos indėnas arba kilęs iš Aliaskos	1 (1)	1 (1)
Azijietis	1 (1)	1 (1)
Juodaodis ar afroamerikietis	17 (17,5)	17 (15)
Havajų ar kitų Ramiojo vandenyno salų gyventojas	1 (1)	1 (1)
Baltaodis	69 (71)	83(73,5)
Priklausantis kelioms rasėms	0	0
Duomenų nėra	8 (8)	10 (9)
ECOG balas prieš infuziją n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
TSS stadija tyrimo pradžioje n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)

Kreatinino klirensas / aGFG (MPSIL) (ml/min/1,73m²) Mediana (intervalas)	88,44 (41,8, 242,9)	73,61 (36,2, 177,8)
Laikas nuo pirmosios dauginės mielomos diagnozės iki įtraukimo į tyrimą (metais) Mediana (intervalas)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
Ar yra ekstramedulinė plazmacitoma, n (%)		
Taip	13 (13)	NT ^a
Ne	84 (87)	NT ^a
Citogenetinė rizika tyrimo pradžioje, n (%)		
Standartinė rizika	68 (70)	70 (62)
Didelė rizika	23 (24)	28 (25)
Del17p	19 (20)	22 (19,5)
T(4;14)	3 (3)	5 (4)
T(14;16)	2 (2)	3 (3)
Nežinoma	6 (6)	15 (13)
Naviko BCMA ekspresija (%) Mediana (intervalas)	80 (20; 98)	80 (20; 98)
Ankstesnių dauginės mielomos gydymo kursų skaičius Mediana (intervalas)	6 (3,18)	5 (3, 18)
Ankstesnis gydymas PI+IMiD+anti-CD38 antikūnais n (%)	97 (100)	113 (100)
Ankstesnė autologinė SCT n (%)	87 (90)	99 (88)
Ankstesnė alogeninė SCT n (%)	8 (8)	8 (7)
Refrakteriškumas bet kuriuo anksčiau taikyto gydymo etapu, n (%)	97 (100)	113 (100)
Refrakteriškumas PI+IMiD+anti-CD38 antikūnams, n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Refrakteriškumas paskutiniam anksčiau taikyto gydymo kursui, n (%)	96 (99)	112 (99)

ECOG= Rytų kooperacinė onkologijos grupė; ISS= tarptautinė stadijų sistema; PI= proteasomų inhibitorius; IMiD= imunomodulatorius; SCT= kaimenių ląstelių transplantacija; NT= netaikoma.

^a Plazmacitomos nebuvo vertintos iki limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos skyrimo.

Veiksmingumo rezultatai buvo nustatyti pagal Nepriklausomo priežiūros komiteto (NPK) nustatytą bendrąjį atsako dažnį (BAD), taikant IMWG (angl., *International Myeloma Working Group* – Tarptautinės mielomos darbo grupės) kriterijus (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. Tyrimo MMY2001 veiksmingumo rezultatai

	Visi gydyti (N=97)	Visi, kuriems buvo atlikta leukoferezė (N=113)
Analizės rinkinys		
Bendras atsako dažnis (gVA^a + LGDA + DA) n (%)	95 (97,9)	95 (84,1)
95 % PI (%)	(92,7, 99,7)	(76,0, 90,3)
Griežtas visiškasis atsakas (gVA) ^a n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
Labai geras dalinis atsakas (LGDA) n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
Dalinis atsakas (DA) n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
Atsako trukmė (AT) (mėnesiai)^b Mediana (95 % PI)	NI (28,3, NI)	-
AT, jei geriausias atsakas yra gVA ^a (mėnesiai) Mediana (95 % PI)	NI (28,3, NI)	-
Laikas iki atsako (mėnesiai) Mediana (intervalas)	0,95 (0,9; 10,7)	-
Neigiamas MLL rodiklis n (%)^c 95 % PI (%)	56 (57,7) (47,3, 67,7)	56 (49,6) (40,0, 59,1)

Pacientai su nenustatyta MLL ir gVA n (%) ^c	42 (43,3)	42 (37,2)
95 % PI (%)	(33,3, 53,7)	(28,3, 46,8)

PI = pasikliautinis intervalas; MLL= minimali likutinė liga; NĮ = negalima įvertinti

Pastabos: duomenys paremti stebėjimu, kurio trukmės mediana –28 mėnesiai

^a Visi tiriamieji, kurie pasiekė visišką atsaką, atitiko gVA kriterijus.

^b Apskaičiuotos AT dažnis buvo 60,3 % (95 % PI: 49,6 %, 69,5 %) 24-ąjį mėnesį ir 51,2 % (95 % PI: 39,0 %, 62,1 %) 30-ąjį mėnesį.

^c Buvo vertinti tik MLL įvertinimai (tyrimų slenkstis – 10^{-5}), atlikti 3 mėnesių laikotarpiu nuo tada, kai pasiektas VA/gVA iki mirties / ligos progresavimo / kito gydymo skyrimo (tokiu atveju tiriamieji neįtraukti). Visi atvejai, kai buvo nustatytas visiškas atsakas, buvo griežto VA atvejai. MLL neigiamas dažnis [(%) 95 % PI] vertintiems pacientams (n=61) buvo 91,8 % (81,9 %, 97,3 %).

CARTITUDE-4 (MMY3002 tyrimas)

Tyrimas MMY3002 yra 3 fazės atsitiktinių imčių atvirasis daugiacentris tyrimas, kurio metu vertinamas CARVYKTI veiksmingumas gydant pacientus, sergančius atsinaujinusia ir lenalidomidui atsparia daugine mieloma, kuriems anksčiau buvo taikytas bent 1 eile pirmesnis gydymas, įskaitant proteasomos inhibitorių ir imunomoduliatorių. Iš viso buvo randomizuota 419 pacientų, kur vieniems buvo skiriama aferezė, tarpinis gydymas, limfocitų kiekį mažinanti chemoterapija ir CARVYKTI (n=208), o kitiems buvo skiriamas standartinis gydymas, leidžiant gydytojui pasirinkti gydymą daratumumabu, pomalidomidu ir deksametazonu arba bortezomibu, pomalidomidu ir deksametazonu (n=211).

Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems nustatyta aktyvi ar anksčiau buvusi reikšminga centrinės nervų sistemos liga, buvo klinikinių smegenų dangalų pažeidimo dėl dauginės mielomos požymių, buvusi Parkinsono liga ar kitas neurodegeneracinis sutrikimas, prieš tai skirtas gydymas kitais anti-BCMA vaistiniais preparatais ar bet koku tikslu taikyta CAR-T ląstelių terapija, alogeninių kamieninių ląstelių transplantacija 6 mėnesių laikotarpiu iki aferezės ar taikomas gydymas imunosupresantais, arba autologinių kamieninių ląstelių transplantacija 12 savaičių laikotarpiu iki aferezės.

Iš 419 randomizuotų pacientų (208 paskirta CARVYKTI ir 211 skirtas standartinis gydymas) 57 % buvo vyriškos lyties, 75 % buvo baltaodžiai, 3 % buvo juodaodžiai ar afroamerikiečiai, ir 7 % buvo ispanų ar Lotynų Amerikos kilmės. Pacientų amžiaus mediana buvo 61 metai (intervalas: 28–80 metų). Prieš tai pacientams skirto gydymo eilių mediana buvo 2 (intervalas: 1–3), 85 % pacientų prieš tai buvo atlikta autologinių kamieninių ląstelių transplantaciją (AKLT). Devyniasdešimt devyniems procentams pacientų pasireiškė atsparumas taikytam paskutinės eilės gydymui. Keturiasdešimt aštuoniems procentams pacientų pasireiškė atsparumas proteasomos inhibitoriui (PI) ir 100 % buvo atsparūs gydymui imunomoduliatoriu.

Visiems 208 pacientams, atsitiktine tvarka paskirtiems į CARVYKTI grupę, buvo atlikta aferezė. Po aferezės ir prieš CARVYKTI vartojimą visiems 208 atsitiktine tvarka atrinktiems pacientams pagal protokolo reikalavimus buvo taikomas tarpinis gydymas (standartinė priežiūra). Iš šių 208 pacientų 12 CARVYKTI gydomi nebuvo dėl progresuojančios ligos (n=10) ar mirties (n=2), o 20 pacientų prieš CARVYKTI infuziją liga progresavo, tačiau jiems buvo galima skirti CARVYKTI kaip tolimesnį gydymą.

176 tyrimo metu CARVYKTI gydytiems pacientams laiko nuo aferezės medžiagos gavimo gamybos vietoje dienos iki vaistinio preparato išleidimo infuzijai mediana buvo 44 dienos (intervalas: 25–127 dienos), o laiko nuo pirmosios aferezės iki CARVYKTI infuzijos mediana buvo 79 dienos (intervalas: 45–246 dienos).

CARVYKTI buvo skiriamas kaip vienkartinė infuzija į veną 5–7 parą po limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos (ciklofosfamidų 300 mg/m², skiriant į veną kasdien, ir fludarabinu 30 mg/m², skiriant į veną kasdien 3 paras) pradžios, skiriamos dozės mediana buvo $0,71 \times 10^6$ CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių/kg (intervalas: $0,39-1,07 \times 10^6$ ląstelių/kg).

Svarbiausias veiksmingumo rodiklis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), analizuotas remiantis ketintų gydyti analizės rinkiniu (8 lentelė ir 1 paveikslėlis). Stebėjimo laiko medianai esant

15,9 mėnesio, standartinio gydymo grupėje IBLP mediana buvo 11,8 mėnesio (95 % PI: 9,7, 13,8), o CARVYKTI grupėje mediana pasiekta nebuvo (95 % PI: 22,8, NĮ) (rizikos santykis: 0,26 [95 % PI: 0,18, 0,38]). Numatytasis IBLP dažnis 12-ąjį mėnesį CARVYKTI grupėje buvo 75,9 % (95 % PI: 69,4 %, 81,1 %), o standartinio gydymo grupėje – 48,6 % (95 % PI: 41,5 %, 55,3 %). CARVYKTI grupėje numatoma atsako trukmės (AT) mediana pasiekta nebuvo. Standartinio gydymo grupėje numatoma atsako trukmės mediana buvo 16,6 mėnesio (95 % PI: 12,9, NĮ). Stebėjimo laiko medianai esant 15,9 mėnesio, bendrojo išgyvenamumo (BI) mediana CARVYKTI grupėje nebuvo įvertinta (95 % PI: NĮ, NĮ), o standartinio gydymo grupėje buvo 26,7 mėnesio (95 % PI: 22,5, NĮ) (rizikos santykis: 0,78 [95 % PI: 0,50, 1,20], p reikšmė = 0,2551). Atnaujinti BI rezultatai stebėjimo laiko medianai esant 28,7 mėnesio pateikiami 8 lentelėje ir 2 paveikslėlyje.

8 lentelė: MMY3002 tyrimo veiksmingumo rezultatai (ketintų gydyti analizės rinkinys)

	CARVYKTI (N=208)	Standartinis gydymas (N=211)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo^a		
Atvejų skaičius, n (%)	65 (31,3)	122 (57,8)
Mediana, mėnesiai [95 % PI] ^b	NE [22,8, NE]	11,8 [9,7, 13,8]
Rizikos santykis [95 % PI] ^c	0,26 [0,18, 0,38]	
p-reikšmė ^d	<0,0001	
Visiškas atsakas arba geresnis įvertis^a, % [95 % PI]	73,1 [66,5, 79,0]	21,8 [16,4, 28,0]
p-reikšmė ^e	<0,0001	
Bendras atsako dažnis (BAD)^a, % [95 % PI]	84,6 [79,0, 89,2]	67,3 [60,5, 73,6]
p-reikšmė ^e	<0,0001	
Bendras neigiamas MLL rodiklis, % [95 % PI]	60,6 [53,6, 67,3]	15,6 [11,0, 21,3]
p-reikšmė ^f	<0,0001	
Bendras išgyvenamumas (BI)		
Atvejų skaičius, n (%)	48 (23,1)	77 (36,5)
Mediana, mėnesiai [95 % PI] ^b	NĮ [NĮ, NĮ]	NĮ [34,0, NĮ]
Rizikos santykis [95 % PI] ^g	0,57 [0,40, 0,83]	

NĮ=negalima įvertinti; PI=pasikliautinis intervalas; MLL=minimali likutinė liga

Pastabos: IBLP, atsako dažnis ir neigiamas MLL rodiklis nustatyti remiantis stebėjimo laiku, kurio mediana buvo 15,9 mėnesio. Bendrasis išgyvenamumas nustatytas remiantis stebėjimo laiku, kurio mediana yra 28,7 mėnesio.

^a Remiantis Tarptautinės mielomos darbo grupės (angl., *International Myeloma Working Group, IMWG*) sutarimu, kaip buvo įvertinta naudojant kompiuterizuotą algoritmą

^b Kaplano-Mejerio (*Kaplan-Meier*) metodas

^c Remiantis stratifikuotu Kokso (*Cox*) proporcingųjų rizikų modeliu, įskaitant tik tuos IBLP reiškinius, kurie atsirado po randomizacijos praėjus daugiau kaip 8 savaitėms. Rizikos santykis <1 rodo pranašumą CARVYKTI grupėje. Stratifikavimas visoms stratifikuotoms analizėms buvo paremtas tyrėjo pasirinkimu (PvD ar DPd), stadija pagal ISS (I, II, III) ir prieš tai taikytų gydymo eilių skaičiumi (1 lyginant su 2 ar 3) kaip randomizuota.

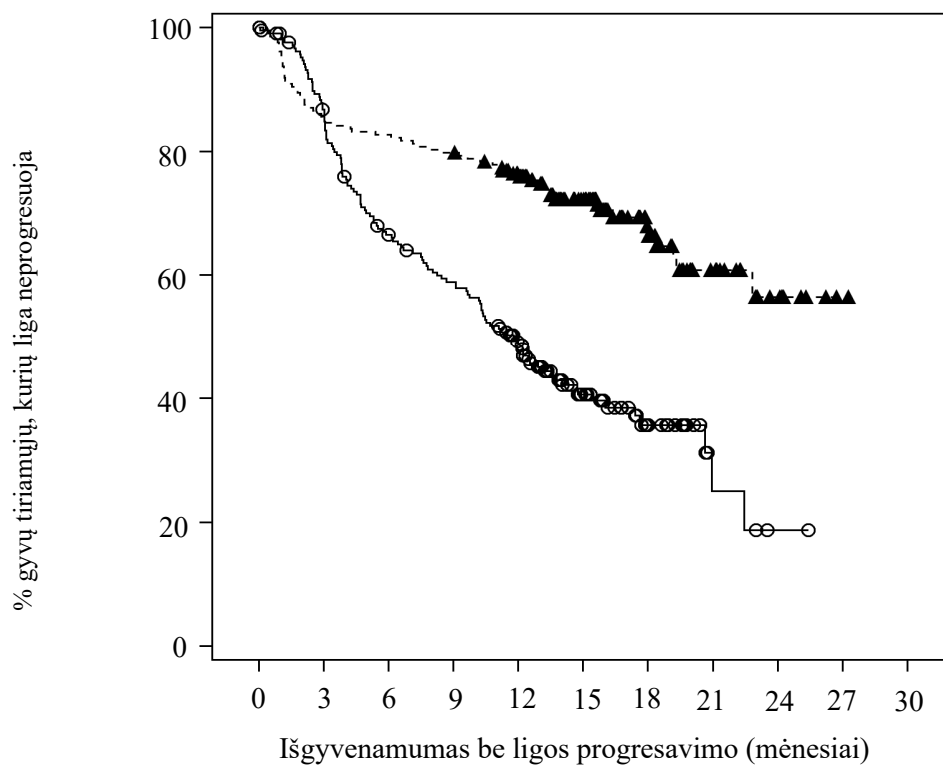
^d Stratifikuotas svertinis *log-rank* kriterijus (sverto 0 reikšmė *log-rank* statistikoje pirmosioms 8 savaitėms po randomizacijos ir 1 reikšmė toliau)

^e Stratifikuotas *Cochran-Mantel-Haenszel* Chi kvadrato testas

^f Tikslus Fišerio (*Fisher*) kriterijus

^g Remiantis stratifikuotu Kokso (*Cox*) proporcingos rizikos modeliu. Rizikos santykis <1 rodo CARVYKTI grupės pranašumą.

1 pav.: MMY3002 tyrimo IBLP Kaplano-Mejerio kreivė (ketintų gydyti analizės rinkinys)



Tiriamieji, kuriems yra rizika

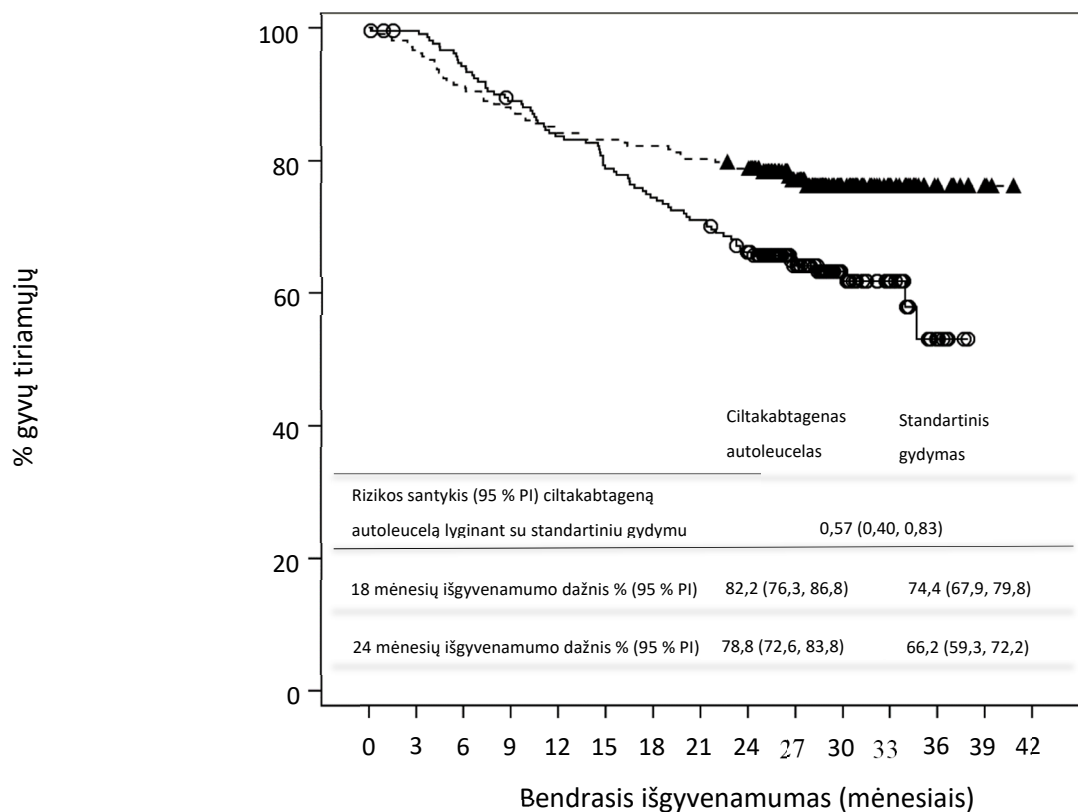
Standartinio gydymo grupė	211	176	133	116	88	46	20	4	1	0	0
ciltakabtageno autoleucelo grupė	208	177	172	166	146	94	45	22	9	1	0

—○— Standartinio gydymo grupė - - - ▲ - - - ciltakabtageno autoleucelo grupė

Pastaba: ketintų gydyti analizės rinkinį sudaro tyrime randomizuoti tiriamieji.

176 pacientams, kuriems kaip tyrimo gydymas buvo skirtas CARVYKTI, 12 mėnesių IBLP dažniui esant 89,7 % išgyvenamumo be ligos progresavimo (IBLP) medianos įvertinti nebuvo galima (95 % PI: negalima įvertinti, negalima įvertinti). Bendras šių pacientų atsako dažnis (BAD) buvo 99,4 % (95 % PI: 96,9 %, 100,0 %). VA/gVA dažnis buvo 86,4 % (95 % PI: 80,4 %, 91,1 %).

2 pav.: MMY3002 tyrimo BI Kaplano-Mejerio kreivė (ketintų gydyti analizės rinkinys)



Tiriamieji, kuriems yra rizika	Bendrasis išgyvenamumas (mėnesiais)															
Standartinio gydymo grupė	211	207	196	184	173	163	154	147	134	85	44	23	7	0	0	
Ciltakabtageno autoleucelo grupė	208	201	190	183	175	173	171	167	163	109	58	31	12	3	0	

Pastaba: ketintų gydyti analizės rinkinį sudaro tyrime randomizuoti tiriamieji. Bendrasis išgyvenamumas nustatytas remiantis stebėjimo laiku, kurio mediana yra 28,7 mėnesio.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti CARVYKTI tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

CARVYKTI farmakokinetika (FK) buvo vertinta 97 suaugusiems pacientams, sergantiems atsinaujinusia ar atsparia dauginė mieloma, MMY2001 tyrime gavusiems gydymą vienkartinė CARVYKTI infuzija, CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių/kg dozės medianai esant $0,71 \times 10^6$ (intervalas – nuo $0,51 \times 10^6$ iki $0,95 \times 10^6$ ląstelių/kg).

Po vienkartinės CARVYKTI infuzijos iš pradžių T ląstelės greitai dauginasi (pradinė ekspansijos fazė), po kurios greitai jų skaičius sumažėja, tuomet ląstelių mažėja lėčiau. Vis dėlto pastebimi dideli skirtumai tarp atskirų asmenų.

9 lentelė. Farmakokinetiniai CARVYKTI rodikliai tarp pacientų, sergančių dauginė mieloma

Rodiklis	Suminė statistika	N=97
C_{max} (genominės DNR kopijos/ μ g)	Vidurkis (SD), n	48692 (27174), 97
t_{max} (paros)	Mediana (intervalas), n	12,71 (8,73 – 329,77), 97
AUC_{0-28d} (genominės DNR kopijos* paros/ μ g)	Vidurkis (SD), n	504496 (385380), 97
$AUC_{0-paskutinis}$ (genominės DNR kopijos* paros/ μ g)	Vidurkis (SD), n	1098030 (1387010), 97

AUC _{0-6m} (genominės DNR kopijos* paros/μg)	Vidurkis (SD), n	1033373 (1355394), 96
t _{1/2} (paros)	Vidurkis (SD), n	23,5 (24,2), 42
t _{paskutinis} (paros)	Mediana (intervalas), n	125,90 (20,04 – 702,12), 97

Po ląstelių ekspansijos fazės visiems pacientams buvo pastebėta CARVYKTI persistavimo fazė. Analizės atlikimo metu (n = 65) CAR transgeno koncentracijos periferiniame kraujyje sugrįžimo į lygį, buvusį prieš vaistinio preparato paskyrimą, laiko mediana sudarė maždaug 100 dienų (intervalas – nuo 28 iki 365 dienų) po infuzijos. Tyrime MMY3002 CARVYKTI FK buvo įvertinta 176 suaugusiems pacientams, sergantiems lenalidomidui atsparia daugine mieloma, ir buvo iš esmės panaši į nustatytą tyrimo MMY2001 metu.

Tai, kad CARVYKTI nustatoma ir kaulų čiulpuose, parodo, kad vaistinis preparatas iš sisteminės kraujotakos patenka ir į kaulų čiulpus. Transgeno koncentracija kaulų čiulpuose, panašiai, kaip ir kraujyje, laikui bėgant mažėja ir pasižymi didele įvairove tarp atskirų asmenų.

Ypatingos populiacijos

CARVYKTI farmakokinetikai (C_{max} ir AUC_{0-28d}) amžius įtakos neturėjo (intervalas: nuo 27 iki 78 metų, įskaitant pacientus, jaunesnius kaip 65 metų (n = 215; 64,8 %), 65–75 metų (n = 105; 31,6 %) ir vyresnius kaip 75 metų (n = 12; 3,6 %) asmenis.

Panašiai CARVYKTI farmakokinetikai (C_{max} ir AUC_{0-28d}) neturėjo įtakos lytis, kūno svoris ir rasė.

Sutrikusi inkstų funkcija

CARVYKTI tyrimų su pacientais, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimų, neatlikta. CARVYKTI C_{max} ir AUC_{0-28d} pacientų, kuriems yra nesunkus inkstų funkcijos sutrikimas (60 ml/min ≤ kreatinino klirensas < 90 ml/min) ar pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (30 ml/min ≤ kreatinino klirensas < 60 ml/min), buvo panašus į pacientų, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas ≥ 90 ml/min).

Sutrikusi kepenų funkcija

CARVYKTI tyrimų su pacientais, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimų, neatlikta. CARVYKTI C_{max} ir AUC_{0-28d} buvo panašūs, vertinant duomenis, gautus iš pacientų, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos nepakankamumas (bendras bilirubinas ≤ viršutinės normos ribos [VNR] ir aspartatamino transferazės aktyvumas > VNR arba VNR < bendras bilirubinas ≤ 1,5 karto VNR) ir pacientų, kurių kepenų funkcija normali.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

CARVYKTI sudaro inžineriniu būdu apdorotas žmogaus T ląstelės, todėl reprezentatyvių *in vitro* tyrimų, *ex vivo* modelių arba *in vivo* modelių, kuriuos pritaikius būtų galima tiksliai apibūdinti toksikologines iš žmogaus organizmo gauto vaistinio preparato savybes, nėra. Taigi tradicinių toksikologinių tyrimų, taikomų kuriant vaistinį preparatą, neatlikta.

Kancerogeniškumas ir mutageniškumas

Genotoksiškumo ar kancerogeniškumo tyrimų atlikta nebuvo.

Buvo tirta mutagenzės dėl įsiterpimo į genomą rizika, kuri galėtų atsirasti CARVYKTI gamybos metu, vertinant vektoriaus įsiterpimo modelį preinfuzinėje CARVYKTI medžiagoje; atlikta lentiviruso vektoriaus (LV) įsiterpimo į autologines žmogaus T ląsteles analizė. Ši įsiterpimo į genomą srities analizė buvo atlikta CARVYKTI vaistiniaisiais preparatais iš 7 mėginių, paimtų iš 6 daugine mieloma sergančių pacientų ir 3 mėginių, paimtų iš sveikų donorų. Nebuvo nustatyta jokių tipinių įsiterpimų šalia tikslinių genų požymių.

Toksinis poveikis reprodukcijai

CARVYKTI reprodukcijos ir vystymosi tyrimų su gyvūnais atlikta nebuvo. Tyrimų, skirtų įvertinti CARVYKTI poveikį vaisingumui, atlikta nebuvo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Cryostor CS5 (sudėtyje yra dimetilsulfoksido).

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

9 mėnesiai.

Atšildžius: daugiausia 2,5 valandos kambario temperatūroje (20 °C–25 °C). Atšildžius CARVYKTI infuziją reikia suleisti nedelsiant, infuziją baigti per 2,5 valandos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

CARVYKTI reikia laikyti ir transportuoti skysto azoto garuose (≤ -120 °C). Tirpalas turi likti užšaldytas, kol pacientas bus pasirengęs gydymui, taip užtikrinant, kad pacientui bus sulašintos gyvybingos ląstelės.

Atšildyto vaistinio preparato nepurtyti, pakartotinai neužšaldyti ar nešaldyti.

Infuzijos maišelį laikyti aliumininėje kriokasetėje.

Atšildyto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Etilenvinilacetato (EVA) infuzijos maišelis su sandariai prijungtu vamzdeliu ir dviem galimomis jungtimis, kuriame yra 30 ml (50 ml maišelis) arba 70 ml (250 ml maišelis) ląstelių dispersijos. Kiekvienas infuzijos maišelis įdėtas į šaldymui skirtą aliuminio kasetę.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

CARVYKTI negalima švitinti, nes dėl švitinimo vaistinis preparatas gali tapti neaktyvus.

Atsargumo priemonės vaistiniam preparatui gabenti ir jo atliekoms tvarkyti

CARVYKTI gydymo įstaigoje reikia gabenti uždaroje, nuo sudužimo ir prasisunkimo apsaugotose talpyklėse.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Siekiant apsisaugoti nuo potencialaus infekcinių ligų perdavimo, sveikatos priežiūros specialistai, tvarkantys CARVYKTI, turi imtis atitinkamų atsargumo priemonių (mūvėti pirštines, vilkėti apsauginius drabužius ir dėvėti akių apsaugines priemones).

CARVYKTI visada turi būti laikomas ≤ -120 °C, kol maišelio turinys yra atšildomas infuzijai.

Paruošimas vartoti

Reikia suderinti CARVYKTI atšildymo ir infuzijos laikus. Reikia iš anksto patvirtinti infuzijos pradžios laiką ir jį suderinti su atšildymo laiku, kad CARVYKTI būtų paruoštas infuzijai, kai pacientas pasirengęs. Vaistinį preparatą reikia vartoti iškart atšildžius ir infuzija turėtų būti baigta per 2,5 valandos.

- Prieš CARVYKTI ruošiant infuzijai, būtina patvirtinti, kad paciento tapatybė atitinka ant CARVYKTI kriokasetės ir serijos informaciniame lape nurodytus paciento identifikacinius

duomenis. Jei informacija, nurodyta paciento duomenų etiketėje, neatitinka ketinamo gydyti paciento duomenų, CARVYKTI infuzijos maišelio iš kriokasetės išimti negalima.

- Patvirtinus paciento tapatybę, CARVYKTI infuzijos maišelį reikia išimti iš kriokasetės.
- Prieš atšildant infuzijos maišelį ir jį atšildžius, reikia apžiūrėti, ar nėra talpyklės vientisumo pažeidimų, tokių kaip įlūžimai ar įtrūkimai. Jei maišelis pažeistas, jo turinio vartoti negalima, reikia susisiekti su **Janssen-Cilag International NV**.

Atšildymas

- Infuzijos maišelį prieš atšildant reikia įdėti į užsandarinamą plastikinį maišelį.
- CARVYKTI reikia atšildyti $37\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ temperatūroje naudojant vandens vonelę ar sausą atšildymo prietaisą, kol infuzijos maišelyje nebus matoma ledo. Laikas nuo atšildymo pradžios iki atšilimo neturi trukti ilgiau kaip 15 minučių.
- Infuzijos maišelį reikia išimti iš užsandarinamo plastikinio maišelio ir sausai nušluostyti. Infuzijos maišelio turinį reikia atsargiai išmaišyti, kad išsisklaidytų ląstelinės medžiagos gumulėliai. Jei liko matomų gumulėlių, maišelio turinį atsargiai maišyti toliau. Atsargiai maišant rankose, smulkūs ląstelinės medžiagos gumulėliai turi išsisklaidyti. Prieš infuziją CARVYKTI negalima nufiltruoti į kitą talpyklę, praplauti, centrifuguoti ir (arba) resuspenduoti naujoje terpėje.
- Atšildyto vaistinio preparato negalima pakartotinai užšaldyti ir šaldyti.

Skirimas

- CARVYKTI yra skirtas tik autologiniam vienkartiniam vartojimui.
- Reikia užtikrinti, kad prieš infuziją ir atsigavimo laikotarpiu būtų prieinamas tocilizumabas ir skubios pagalbos priemonės.
- Būtina patvirtinti, kad paciento tapatybė atitinka ant CARVYKTI infuzijos maišelio ir serijos informaciniame lape nurodytus paciento identifikacinius duomenis. Jei informacija, nurodyta paciento duomenų etiketėje, neatitinka ketinamo gydyti paciento duomenų, CARVYKTI infuzuoti negalima.
- Atšildžius visas CARVYKTI maišelio turinys turi būti infuzuotas į veną per 2,5 valandos kambario temperatūroje ($20\text{ °C} - 25\text{ °C}$), naudojant infuzijos rinkinius su įmontuotu filtru.
- **NEGALIMA** naudoti leukocitus sulaikančio filtro. Infuzija dažniausiai užtrunka mažiau nei 60 minučių.
- CARVYKTI infuzijos metu maišelio turinį atsargiai pajudinti, kad išsisklaidytų ląstelinės medžiagos gumulėliai.
- Kai bus sulašintas visas maišelio turinys, vamzdelį, įskaitant įmontuotą filtrą, reikia praplauti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, siekiant, kad būtų sulašintas visas vaistinis preparatas.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visas medžiagas, kurios lietsi su CARVYKTI (kietos ir skystos atliekos), reikia tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiančias atliekas, laikantis vietinių žmogaus atliekų tvarkymo reikalavimų.

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio poveikio atveju

Atsitiktinio poveikio atveju reikia laikytis vietinių žmogaus atliekų tvarkymo reikalavimų. Darbo paviršiai ir medžiagos, kurios galėjo liestis su CARVYKTI, turi būti nukenksmintos tinkama dezinfekcijos priemone.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1648/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2022 m. gegužės 25 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2024 m. kovo 11 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

MMMM/mm

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)
GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ
SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Kontroliuojamo platinimo programa ir tocilizumabo prieinamumas

Siekiant sumažinti su gydymu CARVYKTI susijusių CIS (įskaitant HLH) ir neurologinio toksinio poveikio (įskaitant ICANS ir kitą toksinį neurologinį poveikį) riziką, registruotojas užtikrins, kad

gydymo centrai, kuriuose skiriamas CARVYKTI, būtų kvalifikuoti pagal sutartą kontroliuojamo platinimo programą:

- užtikrinant, kad gydymo vietoje prieš CARVYKTI infuziją kiekvienam pacientui bus garantuota viena tocilizumabo dozė. Gydymo centrai per 8 valandas nuo kiekvienos ankstesnės dozės turi gauti papildomą tocilizumabo dozę. Išskirtiniais atvejais, kai tocilizumabas nėra tiekiamas dėl jo trūkumo, kuris yra įtrauktas į Europos Vaistų Agentūros vaistinių preparatų trūkumo katalogą, registruotojas turi užtikrinti, kad gydymo centrai vietoj tocilizumabo CIS gydyti turi skyrimui alternatyvias priemones.

CARVYKTI bus tiekiamas tik tiems centrams, kurie yra kvalifikuoti, ir tik jeigu skiriant vaistinio preparato pacientui dalyvaujantys sveikatos priežiūros specialistai (SPS) yra baigę mokomąją SPS programą.

Mokomoji programa: prieš pradėdant CARVYKTI tiekimą kiekvienoje šalyje narėje, registruotojas turi suderinti mokomosios medžiagos turinį ir formą su nacionaline kompetentinga tarnyba.

SPS mokomoji programa

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje šalyje narėje, kurioje platinamas CARVYKTI, visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie galėtų išrašyti, išduoti ir skirti CARVYKTI, būtų duotos gairės, kuriose patariama:

- didinti informuotumą apie CIS (įskaitant HLH) ir neurologinį toksinį poveikį (įskaitant ICANS ir kitą neurologinį toksinį poveikį) ir apie šio poveikio stebėjimą, prevenciją ir gydymą, įskaitant tocilizumabo prieinamumo gydymo centre svarbą prieš pradėdant paciento gydymą;
- palengvinti paciento konsultavimą tam tikra informacija;
- pranešti apie su CARVYKTI susijusias sunkias nepageidaujamas reakcijas;
- prieš pradėdant gydyti pacientus, reikia užtikrinti, kad centre yra kiekvienam pacientui skirtas tocilizumabas; išskirtiniais atvejais, kai tocilizumabas nėra tiekiamas dėl jo trūkumo, kuris yra įtrauktas į Europos Vaistų Agentūros trūkstamų vaistinių preparatų katalogą, reikia užtikrinti, kad gydymo centre yra tinkamos alternatyvios priemonės CIS gydyti.

Vaistinio preparato tvarkymo mokymai

Registruotojas turi užtikrinti, kad visi SPS ir kitas personalas, prisidedantis prie CARVYKTI transportavimo, laikymo, atšildymo, paruošimo ar tvarkymo, būtų apmokyti:

- didinant informuotumą apie svarbią galimą ląstelių gyvybingumo sumažėjimo riziką dėl netinkamo vaistinio preparato tvarkymo ar paruošimo;
- suteikiant nurodymus, kokių atsargumo priemonių reikia imtis prieš tvarkant ar skiriant CARVYKTI (pvz., kaip patikrinti vaistinį preparatą prieš jį skiriant, kaip atšildyti ir kaip skirti).

Paciento mokomoji programa

Skirta informuoti pacientus ir jiems paaiškinti:

- apie CIS (įskaitant HLH) ir neurologinio toksinio poveikio (įskaitant ICANS ir kitą neurologinį toksinį poveikį) riziką, susijusią su CARVYKTI, bei padidinti pacientų informuotumą apie simptomus, dėl kurių reikia nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos.
- Apie poreikį su savimi turėti paciento išpėjimą kortelę ir visuomet ją parodyti bet kuriam pagalbą teikiančiam SPS (įskaitant skubios pagalbos atvejus), kad SPS galėtų susisiekti su CAR-T gydymą skiriančiu SPS.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Siekiant išsamiau įvertinti ilgalaikį CARVYKTI skyrimo saugumą ir veiksmingumą nurodytai sergančiųjų atsinaujinusia ir atsparia daugine mieloma populiacijai, registruotojas turi pateikti ilgalaikio stebėjimo tyrimo, skirto stebėti dalyvius, anksčiau gydytus ciltakabtageno autoleucelu, rezultatus.	2043 m. birželis
Siekiant išsamiau įvertinti ilgalaikį CARVYKTI skyrimo saugumą nurodytai sergančiųjų atsinaujinusia ir atsparia daugine mieloma populiacijai, registruotojas, remdamasis registro duomenimis, turi atlikti ir pateikti poregistracinio saugumo stebėjimo tyrimo rezultatus.	2042 m. gruodis
Siekiant išsamiau įvertinti ilgalaikį CARVYKTI skyrimo saugumą nurodytai sergančiųjų atsinaujinusia ir atsparia daugine mieloma populiacijai, registruotojas, remdamasis paciento duomenimis, pirmiausia iš ES regiono, turi atlikti ir pateikti poregistracinio saugumo stebėjimo tyrimo, rezultatus.	2042 m. gruodis

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ TALPYKLA (KRIOKASETĖ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ ląstelių infuzinė dispersija
ciltakabtagenas autoleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra žmogaus ląstelių.

Autologinės žmogaus T ląstelės, genetiškai modifikuotos *ex vivo*, naudojant lentiviruso vektorių, koduojantį prieš BCMA nukreiptą chimerinį antigeno receptorių (CAR).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Cryostor CS5 (sudėtyje yra dimetilsulfoksido).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija

30 ml arba 70 ml ląstelių dispersijos maišelyje.

Žr. Lot informacijos lapą.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima švitinti.

NENAUDOTI leukocitus sulaikančio filtro.

Nekratyti.

Nešaldyti.

Tinkamai nustatyti paciento tapatybę ir vaistą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik autologiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti užšaldytą skysto azoto garuose ≤ -120 °C temperatūroje.
Vaisto negalima atšildyti iki vartojimo.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Nesuvartotą vaistą arba atliekas šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl iš žmogaus gautų medžiagų atliekų tvarkymo.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IA)

EU/1/22/1648/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Lot:
Paciento vardas, pavardė:
Paciento g. d.:
SEC:
Maišelio ID:
Užsakymo ID:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

INFUZIJOS MAIŠELIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ ląstelių infuzinė dispersija
ciltakabtagenas autoleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)
Leisti tik į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Lot
Paciento vardas, pavardė:
Paciento g. d.:
SEC:
Maišelio ID:
Užsakymo ID:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 ml arba 70 ml ląstelių dispersijos maišelyje
Žr. serijos informacijos lapą.

6. KITA

Tik autologiniam vartojimui
Patikrinti paciento tapatybę

INFORMACIJA SERIJOS INFORMACINIAME LAPE, PRIDĖTAME PRIE KIEKVIENO VIENAM PACIENTUI SKIRTO SIUNTINIO

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ ląstelių infuzinė dispersija ciltakabtagenas autoleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Autologinės žmogaus T ląstelės, genetiškai modifikuotos *ex vivo*, naudojant lentiviruso vektorių, koduojantį prieš BCMA nukreiptą chimerinį antigeno receptorių (CAR). Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus ląstelių.

3. VAISTINIO PREPARATO KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI) IR DOZĖ

	Maišelio ID	Paciento svoris (kg)	Bendrasis tūris (ml)	Vaisto dozė maišelyje

Viena aliumininė kriokasetė, kurioje yra vienas atskirai supakuotas sterilus infuzijos maišelis.

Tikslinė dozė yra $0,75 \times 10^6$ CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių kilogramui kūno svorio (neviršijant 1×10^8 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių).

Pacientai, sveriantys 100 kg ir mažiau: $0,5 - 1 \times 10^6$ CAR-teigiamų gyvybingų T ląstelių kilogramui kūno svorio.

Pacientai, sveriantys daugiau kaip 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^8$ CAR- teigiamų gyvybingų T ląstelių (neatsižvelgiant į kūno svorį).

4. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

5. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

IŠSAUGOKITE ŠĮ DOKUMENTĄ IR TURĖKITE JĮ, KAI BŪSITE RUOŠIAMAS CARVYKTI INFUZIJAI

Tik autologiniam vartojimui.

Negalima švitinti.

Nenaudoti leukocitus sulaikančio filtro.

Nekratyti.

Nešaldyti.

Tinkamai nustatyti paciento tapatybę ir vaistą.

6. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti užšaldytą (≤ -120 °C). Infuzijos maišelį laikyti aliumininėje kriokasetėje, kol bus pasiruošta atšildyti ir vartoti. Prieš atšildant infuzijos maišelį įdėti į sandarų plastikinį maišelį. Neišsandarinti maišelio iki atšildymo. Atšildžius pakartotinai neužšaldyti.

7. TINKAMUMO LAIKAS IR KITA SERIJAI SPECIFINĖ INFORMACIJA

Gamintojas:	
Pagaminimo data:	
Tinkamumo laikas:	MMMM/mmm/DD

8. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Nesuvartotą vaistą arba atliekas šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl iš žmogaus gautų medžiagų atliekų tvarkymo.

9. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI**PACIENTO INFORMACIJA**

Lot:

Paciento vardas, pavardė:

Paciento g. d.:

SEC:

Užsakymo ID:

10. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

11. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1648/001

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ ląstelių infuzinė dispersija ciltakabtagenas autoleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums suleidžiant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.
- Gydytojas arba slaugytojas duos Jums Įspėjamąją paciento kortelę, kurioje pateikiama svarbi saugumo informacija apie gydymą CARVYKTI. Atidžiai perskaitykite ir laikykitės pateiktų nurodymų.
- Įspėjamąją paciento kortelę visada turėkite su savimi ir visuomet parodykite ją bet kokiam gydytojui ar slaugytojui, kuris Jumis rūpinasi, arba jei patenkate į ligoninę.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra CARVYKTI ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CARVYKTI
3. Kaip vartoti CARVYKTI
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CARVYKTI
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra CARVYKTI ir kam jis vartojamas

- CARVYKTI yra tam tikros rūšies vaistas, vadinamas genetiškai modifikuotų ląstelių terapija, jis pagamintas specialiai Jums iš Jūsų paties baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų T ląstelėmis.
- CARVYKTI skirtas gydyti suaugusiųjų kaulų čiulpų vėžį, vadinamą daugine mieloma. Jis skiriamas, kai prieš tai buvo skirtas bent vienas kitoks gydymas, kuris neveikė.

Kaip CARVYKTI veikia

- Iš Jūsų kraujo paimtos baltosios kraujo ląstelės laboratorijoje pakeičiamos, įterpiančios į jas geną, leidžiantį joms gaminti baltymą, vadinamą chimeriniu antigeno receptoriumi (CAR).
- CAR gali prisijungti prie specialaus baltymo mielomos ląstelių paviršiuje, leisdamas Jūsų baltosioms kraujo ląstelėms atpažinti ir užpulti mielomos ląsteles.

2. Kas žinotina prieš vartojant CARVYKTI

Jums draudžiama skirti CARVYKTI

- Jeigu yra alergija bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu yra alergija bet kuriai pagalbinei vaistų, kurie Jums bus duoti siekiant sumažinti baltųjų kraujo ląstelių kiekį kraujyje (limfocitų kiekį mažinantis gydymas), prieš skiriant gydymą CARVYKTI (taip pat žr. 3 skyrių „Kaip vartoti CARVYKTI“), medžiagai.

Jei manote, kad galite būti alergiškas, pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš Jums skiriant vartoti CARVYKTI, jeigu:

- šiuo metu yra ar anksčiau buvo nervų sistemos sutrikimų, tokių kaip priepuoliai (traukuliai), insultas, naujai atsiradęs ar pablogėjęs atminties sutrikimas
- yra bet kokie plaučių, širdies ar kraujospūdžio (mažas ar didelis) sutrikimai
- yra kepenų ar inkstų veiklos sutrikimai
- yra transplantanto prieš šeimininką ligos požymių ar simptomų, kurie pasireiškia, kai transplantuotos ląstelės užpuola Jūsų organizmą, sukeldamos tokius simptomus, kaip išbėrimas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir kraujas išmatose.

Jei bet kuri iš pirmiau nurodytų būklių Jums tinka (arba dėl to abejojate), tai prieš Jums skiriant CARVYKTI pasitarkite su gydytoju.

Tyrimai ir patikrinimai

Prieš Jums skiriant CARVYKTI gydytojas:

- patikrins kraujo ląstelių skaičių Jūsų kraujyje
- patikrins Jūsų plaučius, širdį ir kraujospūdį
- ištirs dėl infekcijos požymių; infekciją reikia išgydyti prieš skiriant CARVYKTI
- patikrins, ar nepasunkėjo vėžys
- patikrins, ar nesergate hepatito B, hepatito C arba ŽIV infekcija
- patikrins, ar nebuvote paskiepyti per pastarąsias 6 savaites arba nėra suplanuota Jus skiepyti per ateinančius kelis mėnesius.

Po gydymo CARVYKTI gydytojas:

- reguliariai atliks kraujo tyrimus, nes gali sumažėti kraujo ląstelių skaičius ir kitų kraujo sudedamųjų dalių kiekis.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškia karščiavimas, šaltkrėtis ar bet kokie infekcijos požymiai ar simptomai, jaučiatės pavargęs, atsiranda kraujosruvų (mėlynių) ar kraujavimas.

Stebėkite, ar nepasireiškia sunkus šalutinis poveikis

Gali pasireikšti sunkus šalutinis poveikis, apie kurį reikia nedelsiant pranešti gydytojui arba slaugytojui ir kurį gali reikėti nedelsiant gydyti. Žr. 4 skyriaus poskyrį „Sunkus šalutinis poveikis“.

Vaikams ir paaugliams

CARVYKTI negalima vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų), nes vaistas nėra tirtas su šia amžiaus grupe ir nėra žinoma, ar vaistas yra saugus ir veiksmingas.

Kiti vaistai ir CARVYKTI

Prieš Jums skiriant CARVYKTI, pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jei vartojate, neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri.

Ypač pasakykite gydytojui ar slaugytojai, jei vartojate:

- vaistus, silpninančius Jūsų imuninę sistemą, tokius kaip kortikosteroidai.

Šie vaistai gali trukdyti CARVYKTI veikimui.

Vakcinos ir CARVYKTI

Jums negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis, vadinamomis gyvosiomis:

- 6 savaites prieš Jums skiriamą trumpą chemoterapijos (limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos) kursą, skirtą paruošti Jūsų organizmą CARVYKTI ląstelėms;
- po gydymo CARVYKTI, imuninės sistemos atsistatymo laikotarpiu.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums būtina pasiskiepyti.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš Jums skiriant šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

- Nes CARVYKTI poveikis nėščiosioms arba žindyvėms nežinomas.
- CARVYKTI gali pakenkti negimusiam kūdikiui arba žindomam vaikui.

Jei po gydymo CARVYKTI pastojote arba manote, kad galbūt pastojote, nedelsdama pasitarkite su gydytoju.

Prieš pradėdant gydymą Jums reikės atlikti nėštumo testą. CARVYKTI galima skirti tik tuo atveju, jeigu testo rezultatai rodo, kad nesate nėščia.

Jeigu Jums buvo skirtas gydymas CARVYKTI, su gydytoju turite aptarti bet kokius su nėštumu susijusius ateities planus.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

CARVYKTI gali stipriai paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti, naudotis įrankiais ar valdyti mechanizmus, sukeldamas šalutinį poveikį, dėl kurio Jūs:

- galite jausti nuovargį
- gali sutrikti pusiausvyra ir koordinacija
- galite jausti sumišimą, silpnumą ar svaigulį.

Nevairuokite, nesinaudokite įrankiais ar nevaldykite mechanizmų bent 8 savaites po CARVYKTI vartojimo arba jeigu tokie simptomai atsinaujina.

CARVYKTI sudėtyje yra dimetilsulfoksido (DMSO) ir kanamicino

Šio vaisto sudėtyje yra DMSO (medžiagos, naudojamos apsaugoti užšaldytas ląsteles) ir gali būti kanamicino (aminoglikozidų grupės antibiotiko) likučių, šios abi medžiagos kartais gali sukelti alergines reakcijas. Jūsų gydytojas Jus stebės, ar nepasireiškia bet kokie galimos alerginės reakcijos požymiai.

3. Kaip vartoti CARVYKTI

CARVYKTI Jums visada suleis sveikatos priežiūros specialistas specializuotame gydymo centre.

CARVYKTI gamyba iš Jūsų paties kraujo ląstelių

CARVYKTI yra pagamintas iš Jūsų paties baltųjų kraujo ląstelių. Vaistui pagaminti iš Jūsų organizmo bus paimtos kraujo ląstelės.

- Gydytojas paims šiek tiek Jūsų kraujo kateteriu (vamzdeliu), įvestu į veną.
- Iš kraujo bus išskiriama šiek tiek baltųjų kraujo ląstelių, o likęs kraujas gražinamas į veną. Šis procesas vadinamas leukofereze.
- Šis procesas gali trukti 3–6 valandas ir jį gali tekti pakartoti.
- Jūsų baltąsias kraujo ląsteles išsiųs į gamybos centrą, kur jos bus modifikuotos ir pagamintas CARVYKTI. Šis procesas užtruks maždaug 4 savaites.
- Kol CARVYKTI gaminamas, Jums gali būti skiriamas kitas dauginės mielomos gydymas. Tai daroma, kad būklė nepablogėtų.

Prieš gydymą CARVYKTI skiriami vaistai

Likus kelioms dienoms, Jums bus skirtas limfocitų kiekį mažinantis gydymas, skirtas paruošti Jūsų organizmą CARVYKTI vartojimui. Šis gydymas sumažina baltųjų kraujo ląstelių skaičių kraujyje, kad genetiškai modifikuotos CARVYKTI esančios baltosios kraujo ląstelės, gražintos į Jūsų organizmą, galėtų daugintis.

30–60 minučių prieš infuziją Jums gali skirti kitų vaistų:

- antihistamininių vaistų, skirtų alerginei reakcijai slopinti, tokių kaip difenhidraminas
- vaistų karščiavimui mažinti, tokių kaip paracetamolis.

Jūsų gydytojas ar slaugytojas atidžiai patikrins, ar Jums skiriamas CARVYKTI vaistas yra pagamintas iš Jūsų baltųjų kraujo ląstelių.

Kaip bus skiriamas CARVYKTI

CARVYKTI yra vienkartinis gydymas. Jis bus skiriamas tik vieną kartą.

- Gydytojas arba slaugytojas sulašins CARVYKTI į veną. Tai vadinama intravenine infuzija ir dažniausiai trunka mažiau nei 60 minučių.

CARVYKTI yra genetiškai modifikuotų Jūsų baltųjų kraujo ląstelių versija.

- Sveikatos priežiūros specialistas, tvarkantis CARVYKTI, imsis tinkamų atsargumo priemonių, kad būtų išvengta galimo infekcinių ligų perdavimo.
- Jis taip pat laikysis vietinių reikalavimų dėl atliekų tvarkymo, kad sutvarkytų ar pašalintų visas medžiagas, kurios kontaktavo su CARVYKTI.

Po CARVYKTI vartojimo

- Planuokite mažiausiai 4 savaites po gydymo CARVYKTI būti netoli ligoninės, kurioje buvote gydyti.
 - Po gydymo CARVYKTI mažiausiai 14 dienų Jums reikės kasdien atvyti į ligoninę. To reikia, kad gydytojas galėtų patikrinti, ar veikia gydymas, ir skirti Jums gydymą, jei pasireiškia koks nors šalutinis poveikis. Jeigu pasireiškia sunkus šalutinis poveikis, Jums gali tekti pabūti ligoninėje, kol jis taps kontroliuojamas ir Jums bus saugu grįžti namo.
 - Jeigu praleisite bet kurią apsilankymą, kuo greičiau paskambinkite gydytojui arba į specializuotą gydymo centrą, kad Jums paskirtų naują apsilankymo laiką.
- Jūsų paprašys įvesti duomenis į registrą, kur jie bus laikomi mažiausiai 15 metų, siekiant stebėti Jūsų sveikatą ir geriau suprasti ilgalaikį CARVYKTI poveikį.
- Kai CARVYKTI patenka į Jūsų kraują, kai kurių komercinių ŽIV testų rezultatai gali būti klaidingai teigiami, nors Jūsų organizme ŽIV nėra.
- Po gydymo CARVYKTI negalite būti kraujo, organų, audinių ar ląstelių donoru.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. CARVYKTI gali sukelti sunkų ar gyvybei pavojingą šalutinį poveikį.

Sunkus šalutinis poveikis

Jei Jums pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų sunkaus šalutinio poveikio, kuris gali būti sunkus ir mirtinas, reiškinį, skubiai kreipkitės medicininės pagalbos.

- Sunki imuninė reakcija, žinoma kaip citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS), kurio požymiai yra:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- šaltkrėtis, karščiavimas (38 °C ar daugiau),
- greitas pulsas, sunkumas kvėpuoti,
- mažas kraujospūdis, dėl kurio galite jausti galvos svaigimą ar svaigulį.

- Poveikis Jūsų nervų sistemai, kurio simptomai gali pasireikšti praėjus dienoms ar savaitėms po infuzijos, ir pradžioje gali būti nežymūs. Kai kurie iš šių simptomų gali būti sunkios imuninės reakcijos, vadinamos su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusiu neurologinio toksiškumo sindromu (angl., *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS*), požymiai arba parkinsonizmo požymiai ir simptomai:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sumišimo jausmas,
- mažesnis budrumas, nesiorientavimas, nerimas, atminties praradimas,
- sunkumas kalbėti ar neaiški kalba,
- lėtesni judesiai, rašto pokyčiai.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- koordinacijos praradimas, dėl kurio sutrinka judėjimas ir pusiausvyra,
- sunkumas skaityti, rašyti ir suprasti žodžius,
- asmenybės pokyčiai, kurie gali apimti mažesnę kalbą, nesidomėjimą veiklomis ir veido išraiškų sumažėjimą.

- CARVYKTI gali padidinti gyvybei pavojingų infekcijų, kurios gali sukelti mirtį, riziką.

Jeigu pastebite kurį nors iš pirmiau išvardytų šalutinio poveikio reiškinių, nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos.

Kitas šalutinis poveikis

Toliau išvardytas kitas šalutinis poveikis. Jeigu pasireiškia koks nors išvardytas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui ar slaugytojui.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nosies, sinusų ar gerklės infekcija (peršalimas);
- bakterinė infekcija;
- kosulys, dusulys;
- pneumonija (plaučių infekcija);
- virusinė infekcija;
- galvos skausmas;
- miego sutrikimai;
- skausmas, įskaitant raumenų ir sąnarių skausmą;
- patinimas, sukeltas organizme susikaupusių skysčių;
- didelis nuovargio jausmas;
- pykinimas (blogumo jausmas), apetito sumažėjimas, vidurių užkietėjimas, vėmimas, viduriavimas;
- judesio sutrikimas, įskaitant raumenų spazmus, raumenų įtempimą;
- nervų pažeidimas, galintis sukelti dilgčiojimą, tirpimą, skausmą ar skausmo pojūčio praradimą;
- mažas antikūnų, vadinamų imunoglobulinais, kiekis kraujyje, dėl ko gali išsivystyti infekcijos;
- mažas deguonies kiekis kraujyje, dėl kurio kyla dusulys, kosulys, galvos skausmas ir sumišimas;
- padidėjęs kraujospūdis;
- kraujavimas, kuris gali būti sunkus, vadinamas hemoragija;
- kraujo tyrimų rezultatų pokyčiai, rodantys:
 - mažą baltųjų kraujo ląstelių (įskaitant neutrofilus ir limfocitus) skaičių;
 - mažą trombocitų (padedančių kraujui krešėti) ir raudonųjų kraujo ląstelių skaičių;
 - mažą kalcio, natrio, kalio, magnio ir fosfato kiekį kraujyje;
 - mažą albumino, tam tikro baltymo kraujyje, kiekį;
 - kraujo krešėjimo sutrikimus;
 - padidėjusį baltymo, vadinamo feritinu, kiekį kraujyje;
 - padidėjusį fermentų, vadinamų gamaglutamiltransferaze ir transaminazėmis, aktyvumą kraujyje.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- mažas baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų) skaičius, kuris gali pasireikšti su infekcija ir karščiavimu;
- gastroenteritas (skrandžio ir žarnyno uždegimas);
- skrandžio skausmas;
- šlapimo takų infekcija;
- grybelinė infekcija;
- padidėjęs baltųjų kraujo ląstelių (limfocitų) skaičius;
- sunki organizmo infekcija (sepsis);
- inkstų nepakankamumas;

- nenormalus širdies plakimas;
- sunki imuninė reakcija, kurioje dalyvauja kraujo ląstelės. Dėl to gali padidėti kepenys ir blužnis, tai vadinama hemofagocitine limfohistiocitoze;
- sunki būklė, kai skysčiai prateka pro kraujagysles į organizmo audinius, taip vadinamas kapiliarų pralaidumo sindromas;
- padidėjęs fermentų, vadinamų šarmine fosfataze, aktyvumas kraujyje;
- raumenų drebulys;
- nedidelis raumenų silpnumas, sukeltas nervų pažeidimo;
- didelis sumišimas;
- veido tirpimas, sunkumas judinti veido ir akių raumenis;
- didelis bilirubino kiekis kraujyje;
- kraujo krešulys;
- odos išbėrimas;
- padidėjęs baltymo vadinamo C reaktyviniu baltymu kiekis kraujyje, kas gali rodyti infekciją ar uždegimą.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- dilgčiojimas, tirpimas ir skausmas rankose bei kojose, sunkumas vaikščioti, kojų ir (arba) rankų silpnumas, ir apsunkintas kvėpavimas.

Jeigu Jums pasireiškė kuris nors iš pirmiau išvardytų šalutinio poveikio reiškinių, pasakykite gydytojui ar slaugytojui. Nemėginkite patys simptomų gydyti jokiais kitais vaistais.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti CARVYKTI

Toliau pateikta informacija skirta tik gydytojui.

Ant talpyklos etiketės ir infuzijos maišelio po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti užšaldytą skysto azoto garuose (≤ -120 °C) iki atšildymo prieš vartojant.

Pakartotinai užšaldyti negalima.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

CARVYKTI sudėtis

Veiklioji medžiaga yra ciltakabtagenas autoleucelas.

Kiekviename CARVYKTI infuzijos maišelyje yra ciltakabtageno autoleucelo ląstelių dispersijos, kurioje yra nuo $3,2 \times 10^6$ iki 1×10^8 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių suspensija kriokonservaciniame tirpale. Infuzijos maišelyje yra 30 ml arba 70 ml infuzinės dispersijos.

Kitos sudėtinės medžiagos yra tirpalas (Cryostor CS5), skirtas užšaldytoms ląstelėms apsaugoti (žr. 2 skyriaus poskyrį „CARVYKTI sudėtyje yra DMSO ir kanamicino“).

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų žmogaus ląstelių.

CARVYKTI išvaizda ir kiekis pakuotėje

CARVYKTI yra 30 ml ar 70 ml bespalvės ar baltos, įskaitant baltos spalvos atspalvius, geltonos ir rožinės ląstelių dispersijos infuzijai, atitinkamai tiekiami 50 ml arba 250 ml infuzijos maišeliuose, atskirai supakuotuose aliumininėse kriokasetėse.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m. {mėnesio} mėn.}>

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

CARVYKTI negalima švitinti, nes dėl švitinimo vaistinis preparatas gali tapti neaktyvus.

Atsargumo priemonės vaistiniam preparatui gabenti ar jo atliekoms tvarkyti

CARVYKTI gydymo įstaigoje reikia gabenti uždaroje, nuo sudužimo ir prasisunkimo apsaugotose talpyklėse.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Siekiant apsisaugoti nuo potencialaus infekcinių ligų perdavimo, sveikatos priežiūros specialistai, tvarkantys CARVYKTI, turi imtis atitinkamų atsargumo priemonių (mūvėti pirštines, vilkėti apsauginius drabužius ir dėvėti akių apsaugines priemones).

CARVYKTI visada turi būti laikomas ≤ -120 °C, kol maišelio turinys yra atšildomas infuzijai.

Paruošimas vartoti

Reikia suderinti CARVYKTI atšildymo ir infuzijos laikus. Reikia iš anksto patvirtinti infuzijos pradžios laiką ir jį suderinti su atšildymo laiku, kad CARVYKTI būtų paruoštas infuzijai, kai pacientas pasirengęs. Vaistinį preparatą reikia vartoti iškart atšildžius ir infuzija turėtų būti baigta per 2,5 valandas.

- Prieš CARVYKTI ruošiant infuzijai, būtina patvirtinti, kad paciento tapatybė atitinka ant CARVYKTI kriokasetės ir serijos informaciniame lape nurodytus paciento identifikacinius duomenis. Jei informacija, nurodyta paciento duomenų etiketėje, neatitinka ketinamo gydyti paciento duomenų, CARVYKTI infuzijos maišelio iš kriokasetės išimti negalima.
- Patvirtinus paciento tapatybę, CARVYKTI infuzijos maišelį reikia išimti iš kriokasetės.
- Prieš atšildant infuzijos maišelį ir jį atšildžius, reikia apžiūrėti, ar nėra talpyklės vientisumo pažeidimų, tokių kaip įlūžimai ar įtrūkimai. Jei maišelis pažeistas, jo turinio vartoti negalima, reikia susisiekti su **Janssen-Cilag International NV**.

Atšildymas

- Infuzijos maišelį prieš atšildant reikia įdėti į užsandarinamą plastikinį maišelį.
- CARVYKTI reikia atšildyti 37 °C ± 2 °C temperatūroje naudojant vandens vonelę ar sausą atšildymo prietaisą, kol infuzijos maišelyje nebus matoma ledo. Laikas nuo atšildymo pradžios iki atšilimo neturi trukti ilgiau kaip 15 minučių.
- Infuzijos maišelį reikia išimti iš užsandarinamo plastikinio maišelio ir sausai nušluostyti. Infuzijos maišelio turinį reikia atsargiai išmaišyti, kad išsisklaidytų ląstelinės medžiagos gumulėliai. Jei liko matomų gumulėlių, maišelio turinį atsargiai maišyti toliau. Atsargiai maišant rankose, smulkūs ląstelinės medžiagos gumulėliai turi išsisklaidyti. Prieš infuziją CARVYKTI negalima nufiltruoti į kitą talpyklę, praplauti, centrifuguoti ir (arba) resuspenduoti naujoje terpėje.
- Atšildyto vaistinio preparato negalima pakartotinai užšaldyti ir šaldyti.

Skiriamas

- CARVYKTI yra skirtas tik autologiniam vienkartiniam vartojimui.
- Reikia užtikrinti, kad prieš infuziją ir atsigavimo laikotarpiu būtų prieinamas tocilizumabas ir skubios pagalbos priemonės. Išskirtiniais atvejais, kai tocilizumabas nėra tiekiamas dėl jo trūkumo, kuris yra įtrauktas į Europos Vaistų Agentūros vaistinių preparatų trūkumo katalogą, reikia užtikrinti, kad centre vietoj tocilizumabo CIS gydyti būtų prieinamos tinkamos alternatyvios priemonės.
- Būtina patvirtinti, kad paciento tapatybė atitinka ant CARVYKTI infuzijos maišelio ir serijos informaciniame lape nurodytus paciento identifikacinius duomenis. Jei informacija, nurodyta paciento duomenų etiketėje, neatitinka ketinamo gydyti paciento duomenų, CARVYKTI infuzuoti negalima.
- Atšildžius visas CARVYKTI maišelio turinys turi būti infuzuotas į veną per 2,5 valandas kambario temperatūroje (20 °C– 25 °C), naudojant infuzijos rinkinius su įmontuotu filtru.
- **NEGALIMA** naudoti leukocitus sulaikančio filtro. Infuzija dažniausiai užtrunka mažiau nei 60 min.
- CARVYKTI infuzijos metu maišelio turinį atsargiai pajudinti, kad išsisklaidytų ląstelinės medžiagos gumulėliai.

- Kai bus sulašintas visas maišelio turinys, vamzdelį, įskaitant įmontuotą filtrą, reikia praplauti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, siekiant, kad būtų sulašintas visas vaistinis preparatas.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visas medžiagas, kurios lietsi su CARVYKTI (kietos ir skystos atliekos), reikia tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiančias atliekas, laikantis vietinių žmogaus atliekų tvarkymo reikalavimų.

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio poveikio atveju

Atsitiktinio poveikio atveju reikia laikytis vietinių žmogaus atliekų tvarkymo reikalavimų. Darbo paviršiai ir medžiagos, kurios galėjo liestis su CARVYKTI, turi būti nukenksmintos tinkama dezinfekcijos priemone.

IV PRIEDAS

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL VIENERIŲ METŲ RINKOS APSAUGOS
PRAŠYMO**

Europos vaistų agentūros išvados dėl

- **vienerių metų rinkos apsaugos**

CHMP, atsižvelgdamas į Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 11 dalies nuostatas, peržiūrėjo registruotojo pateiktus duomenis ir mano, kad nauja terapinė indikacija duoda svarbią klinikinę naudą, palyginti su esamu gydymu, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole.