

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CARVYKTI  $3,2 \times 10^6$  -  $1 \times 10^8$  komórek, dyspersja do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### 2.1 Opis ogólny

CARVYKTI (ciltakabtagen autoleucel) jest genetycznie zmodyfikowanym produktem, opartym na komórkach autologicznych, zawierającym limfocyty T transdukowane *ex vivo* za pomocą niekompetentnego replikacyjnie wektora lentiwirusowego, kodującego chimeryczny receptor antygenowy (ang. *chimeric antigen receptor, CAR*), przeciwko antygenowi dojrzewania komórek B (ang. *B cell maturation antigen, BCMA*), składający się z dwóch przeciwciał jednodomenowych, połączonych z domeną kostymulacyjną 4-1BB i domenami sygnalizacyjnymi CD3-zeta.

### 2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każdy, przeznaczony dla konkretnego pacjenta worek infuzyjny produktu CARVYKTI, zawiera ciltakabtagen autoleucel w stężeniu zależnym od serii autologicznych limfocytów T, genetycznie zmodyfikowanych w celu ekspresji chimerycznego receptora antygenowego anty-BCMA (CAR-dodatnie żywotne limfocyty T) (patrz punkt 4.2). Produkt leczniczy jest pakowany w jeden worek do infuzji, zawierający komórkową dyspersję  $3,2 \times 10^6$  do  $1 \times 10^8$  CAR-dodatnich żywych limfocytów T, zawieszonych w roztworze kriokonserwującym do infuzji.

Worek infuzyjny zawiera 30 ml lub 70 ml dyspersji do infuzji.

Skład komórkowy i ostateczna liczba komórek zależą od masy ciała pacjenta i różnią się pomiędzy seriami pochodzącymi od poszczególnych pacjentów. Oprócz limfocytów T mogą być obecne komórki naturalnej cytotoksyczności (ang. *natural killer, NK*).

Informacje ilościowe dotyczące produktu leczniczego, w tym całkowitą liczbę żywotnych komórek, objętość dyspersji i całkowitą liczbę komórek CAR+ na worek i dostarczaną dawkę, przedstawiono w Karcie Informacyjnej Serii dołączonej do krio-kasety używanej do transportu produktu CARVYKTI.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda dawka produktu CARVYKTI zawiera 0,05 ml dimetylosulfotlenku (DMSO) na ml oraz pozostałości kanamycyny (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do infuzji.

Dyspersja bezbarwna do białej, włącznie z odcieniami bieli, żółci i różu.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

CARVYKTI jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38 i u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt CARVYKTI należy podawać wyłącznie w kwalifikowanym ośrodku leczniczym.

Leczenie należy rozpocząć i prowadzić pod nadzorem pracownika ochrony zdrowia posiadającego doświadczenie w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego i przeszkolonego w zakresie podawania i leczenia pacjentów z zastosowaniem produktu CARVYKTI.

Przed rozpoczęciem infuzji specjalistyczny ośrodek leczniczy musi posiadać: co najmniej jedną dawkę tocilizumabu do zastosowania w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome, CRS*), z dostępnością dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin po podaniu każdej poprzedniej dawki (patrz punkt 4.4). W wyjątkowych przypadkach, gdy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu niedoborów Europejskiej Agencji Leków, przed infuzją muszą być dostępne odpowiednie alternatywne środki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.

Sprzęt ratunkowy musi być dostępny przed infuzją i w okresie rekonwalescencji.

#### Dawkowanie

CARVYKTI jest przeznaczony do stosowania autologicznego (patrz punkt 4.4).

Leczenie składa się z pojedynczej dawki do infuzji, zawierającej dyspersję CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T w jednym worku infuzyjnym.

Dawka docelowa wynosi  $0,75 \times 10^6$  CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T na kg masy ciała (nie więcej niż  $1 \times 10^8$  CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T).

Pacjenci o masie ciała 100 kg i mniejszej:  $0,5 - 1 \times 10^6$  CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T na kg masy ciała.

Pacjenci o masie ciała powyżej 100 kg:  $0,5 - 1 \times 10^8$  CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T (niezależnie od masy ciała).

Dodatkowe informacje dotyczące dawki znajdują się w załączonej Karcie Informacyjnej Serii.

#### *Terapia pomostowa*

Przed infuzją CARVYKTI należy rozważyć zastosowanie terapii pomostowej, zgodnie z wyborem lekarza prowadzącego, w celu zmniejszenia obciążenia nowotworem lub stabilizacji choroby (patrz punkt 4.4).

#### *Leczenie wstępne (schemat chemioterapii limfodeplecyjnej)*

Schemat chemioterapii limfodeplecyjnej musi zostać opóźniony, jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie działania niepożądane poprzedzających terapii pomostowych (w tym klinicznie istotne czynne zakażenie, kardiotoxyczność i toksyczność płucna) (patrz punkt 5.1).

Dostępność produktu CARVYKTI należy potwierdzić przed rozpoczęciem schematu chemioterapii limfodeplecyjnej.

Schemat chemioterapii limfodeplecyjnej, złożony z cyklofosfamidu  $300 \text{ mg/m}^2$  podawanego dożylnie i fludarabiny  $30 \text{ mg/m}^2$  podawanej dożylnie, należy podawać codziennie przez 3 dni. Infuzję produktu CARVYKTI należy podawać po 5 do 7 dniach od rozpoczęcia limfodeplecji. Jeśli ustąpienie toksyczności, spowodowanej schematem chemioterapii limfodeplecyjnej do stopnia 1. lub niższego trwa dłużej niż 14 dni, co powoduje opóźnienia w dawkowaniu produktu CARVYKTI, schemat

chemioterapii limfodeplecyjnej należy podać ponownie po upływie co najmniej 21 dni od podania pierwszej dawki pierwszego schematu chemioterapii limfodeplecyjnej. Informacje na temat modyfikacji dawek cyklofosfamidu i fludarabiny znajdują się w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

#### *Premedykacja*

Następujące leki przed infuzją powinny być podawane wszystkim pacjentom na 30 do 60 minut przed infuzją CARVYKTI:

- Lek przeciwgorączkowy (paracetamol doustnie lub dożylnie w dawce 650 do 1000 mg).
- Lek przeciwhistaminowy (difenhydramina doustnie lub dożylnie w dawce 25 do 50 mg lub odpowiednik).

Należy unikać profilaktycznego stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów, ponieważ mogą one zaburzać działanie produktu CARVYKTI.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat.

##### *Pacjenci zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)*

Obecnie brak doświadczeń z wytwarzaniem produktu CARVYKTI dla pacjentów z zakażeniem wirusem HIV, czynnym zakażeniem wirusem HBV ani czynnym zakażeniem wirusem HCV. Przed pobraniem komórek w celu wytworzenia produktu leczniczego należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku zakażenia wirusem HBV, HCV i HIV oraz innymi czynnikami zakaźnymi.

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego CARVYKTI u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

CARVYKTI jest przeznaczony wyłącznie do podania dożylnego.

NIE stosować filtra usuwającego leukocyty.

##### *Przygotowanie produktu CARVYKTI do infuzji*

Przed infuzją i w okresie rekonwalescencji należy zapewnić dostępność tocilizumabu lub innego alternatywnego leczenia (w wyjątkowych sytuacjach kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu braku wymienionego w wykazie niedoborów leków Europejskiej Agencji Leków) oraz wyposażenia ratunkowego.

Przed infuzją należy potwierdzić, że tożsamość pacjenta jest zgodna z danymi identyfikacyjnymi pacjenta znajdującymi się na krio-kasce CARVYKTI, worku infuzyjnym i w Karcie Informacyjnej Serii (patrz punkt 4.4).

Produktu leczniczego nie wolno rozmrażać do czasu, gdy będzie gotowy do użycia. Należy skoordynować czas rozmrażania i infuzji produktu CARVYKTI; czas infuzji należy potwierdzić z wyprzedzeniem, a czas rozpoczęcia rozmrażania należy dostosować tak, aby produkt CARVYKTI był dostępny do infuzji, gdy pacjent jest gotowy. Produkt leczniczy należy podawać natychmiast po rozmrożeniu, a infuzję należy zakończyć w ciągu 2,5 godziny od rozmrożenia.

Instrukcja dotycząca przygotowania, podawania, środków, jakie należy podjąć w razie przypadkowej ekspozycji oraz utylizacji produktu leczniczego CARVYKTI, patrz punkt 6.6.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej i terapii wspomagającej.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Identyfikowalność

Należy przestrzegać wymogów dotyczących identyfikowalności produktów leczniczych stosowanych w zaawansowanych terapiach komórkowych. W celu zapewnienia identyfikowalności nazwę produktu leczniczego, numer serii oraz imię i nazwisko pacjenta przyjmującego produkt należy przechowywać przez 30 lat od upłynięcia terminu ważności produktu leczniczego.

#### Ogólne

##### *Zastosowanie autologiczne*

Produkt CARVYKTI jest przeznaczony wyłącznie do zastosowania autologicznego i w żadnym wypadku nie może być podawany innym pacjentom. Nie wolno podawać produktu CARVYKTI, jeżeli informacje na etykietach produktu i w Karcie Informacyjnej Serii nie odpowiadają tożsamości pacjenta.

##### *Ocena kliniczna przed infuzją produktu CARVYKTI*

Należy opóźnić podanie infuzji produktu CARVYKTI w przypadku występowania u pacjenta któregokolwiek z poniższych stanów:

- klinicznie istotne czynne zakażenie lub choroby zapalne,
- toksyczność niehematologiczna stopnia  $\geq 3$  po podaniu schematu chemioterapii limfodeplecyjnej z cyklofosfamidem i fludarabiną, z wyjątkiem nudności, wymiotów, biegunki lub zaparcí stopnia 3. Infuzję produktu CARVYKTI należy opóźnić do czasu ustąpienia tych zdarzeń do stopnia  $\leq 1$ ,
- czynna choroba przeszczep-przeciw-gospodarzowi.

Pacjenci z czynną lub występującą w przeszłości istotną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub z nieprawidłową czynnością nerek, wątroby, płuc lub serca, są prawdopodobnie bardziej podatni na konsekwencje opisanych poniżej działań niepożądanych i wymagają szczególnej uwagi. Brak doświadczeń dotyczących stosowania produktu CARVYKTI u pacjentów z zajęciem OUN przez szpiczaka lub innymi współistniejącymi, istotnymi klinicznie chorobami OUN.

Nieznana jest skuteczność/bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego CARVYKTI u pacjentów, u których wcześniej stosowano inne metody leczenia anty-BCMA.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące skuteczności/bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego CARVYKTI u pacjentów ponownie leczonych.

##### *Monitorowanie po infuzji*

Pacjenci powinni być monitorowani codziennie przez 14 dni po infuzji produktu CARVYKTI w specjalistycznym ośrodku klinicznym, a następnie okresowo przez dodatkowe 2 tygodnie po infuzji produktu CARVYKTI, pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu uwalniania cytokin, (ang. *Cytokine Release Syndrome*, CRS), zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych (patrz punkt 4.4).

Pacjentów należy poinstruować, aby pozostawali w pobliżu specjalistycznego ośrodka klinicznego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.

#### Zespół uwalniania cytokin (CRS)

Po infuzji produktu CARVYKTI może wystąpić zespół uwalniania cytokin, w tym reakcje ze skutkiem śmiertelnym lub zagrażające życiu.

U prawie wszystkich pacjentów wystąpił CRS po infuzji produktu CARVYKTI, przy czym większość z nich była stopnia 1. lub 2. (patrz punkt 4.8). Mediana czasu od infuzji produktu CARVYKTI

(dzień 1.) do wystąpienia CRS wynosiła 7 dni (zakres: od 1 do 12 dni). U około 90% pacjentów początek CRS wystąpił po 3. dniu od otrzymania infuzji produktu CARVYKTI.

W prawie wszystkich przypadkach czas trwania CRS wynosił od 1 do 15 dni (mediana 4 dni). U 90% pacjentów czas trwania CRS wyniósł  $\leq 7$  dni.

Objawami klinicznymi CRS mogą być między innymi: gorączka (z dreszczami lub bez dreszczy), dreszcze, niedociśnienie, niedotlenienie i zwiększona aktywność enzymów wątrobowych. Potencjalnie zagrażającymi życiu powikłaniami CRS mogą być zaburzenia czynności serca, toksyczność neurologiczna i limfohistiocytoza hemofagocytarna (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH). Pacjenci, u których wystąpi HLH, mogą mieć zwiększone ryzyko ciężkiego krwawienia. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych tych zdarzeń, w tym gorączki. Czynniki ryzyka wystąpienia ciężkiego CRS to: duże obciążenie nowotworem przed infuzją, czynne zakażenie i wczesne wystąpienie gorączki lub utrzymywanie się gorączki po 24 godzinach leczenia objawowego.

Infuzję produktu CARVYKTI należy opóźnić, jeśli u pacjenta występują niewyeliminowane ciężkie działania niepożądane poprzedzającej terapii limfodeplecyjnej lub pomostowej (w tym kardi toksyczność i toksyczność płucna), szybka progresja choroby i klinicznie istotne czynne zakażenie (patrz punkt 4.2). Należy zapewnić odpowiednie leczenie profilaktyczne i terapeutyczne zakażeń, a przed rozpoczęciem infuzji produktu CARVYKTI należy zapewnić całkowite ustąpienie wszelkich czynnych zakażeń. Zakażenia mogą również występować jednocześnie z CRS i mogą zwiększać ryzyko zgonu.

Przed rozpoczęciem infuzji musi być dostępna co najmniej jedna dawka tocilizumabu do zastosowania w przypadku wystąpienia CRS. Specjalistyczny ośrodek leczniczy musi mieć dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin po podaniu każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowych przypadkach, gdy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu niedoborów Europejskiej Agencji Leków, ośrodek prowadzący leczenie musi mieć dostęp do odpowiednich środków alternatywnych zamiast tocilizumabu w leczeniu CRS. Pacjenci powinni być monitorowani codziennie przez 14 dni po infuzji produktu CARVYKTI w specjalistycznym ośrodku klinicznym, a następnie okresowo przez dodatkowe 2 tygodnie po infuzji produktu CARVYKTI, pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS.

Pacjentów należy pouczyć, aby natychmiast zgłosili się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów CRS, pacjent powinien zostać natychmiast skierowany do szpitala i należy rozpocząć leczenie podtrzymujące, leczenie tocilizumabem, lub tocilizumabem i kortykosteroidami, zgodnie z tabelą 1. poniżej.

Należy rozważyć ocenę pod kątem HLH u pacjentów z ciężkim lub niereagującym na leczenie CRS. W przypadku pacjentów z dużym obciążeniem nowotworem przed infuzją, wczesnym początkiem gorączki lub utrzymującą się gorączką po 24 godzinach, należy rozważyć wczesne podanie tocilizumabu. Podczas CRS należy unikać stosowania mieloidalnych czynników wzrostu, szczególnie czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów makrofagów (GM-CSF). Należy rozważyć zmniejszenie wyjściowego obciążenia chorobą za pomocą terapii pomostowej, przed infuzją produktu CARVYKTI u pacjentów z dużym obciążeniem nowotworowym (patrz punkt 4.2).

#### *Postępowanie w przypadku zespołu uwalniania cytokin związanego z produktem CARVYKTI*

Jeśli podejrzewa się CRS, należy postępować zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w tabeli 1. W razie konieczności należy zastosować leczenie podtrzymujące CRS (w tym, między innymi, leki przeciwgorączkowe, dożylnie podawanie płynów, wazopresory, suplementację tlenem itp.) Należy rozważyć wykonanie badań laboratoryjnych w celu monitorowania rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego, parametrów hematologicznych, a także czynności płuc, serca, nerek i wątroby. U pacjentów, u których po wcześniejszym podaniu tocilizumabu i kortykosteroidów występuje CRS wysokiego stopnia i HLH o ciężkim przebiegu lub zagrażające życiu, można rozważyć zastosowanie

innych przeciwciał monoklonalnych, skierowanych przeciwko cytokinom (np. anty-IL1 i (lub) anty-TNF $\alpha$ ) lub terapii ukierunkowanej na zmniejszenie i eliminację komórek CAR-T.

Jeśli podejrzewa się współistniejącą toksyczność neurologiczną podczas CRS, należy podać:

- Kortykosteroidy, zgodnie z bardziej intensywną interwencją na podstawie ocen CRS i toksyczności neurologicznej w tabeli 1 i 2,
- Tocilizumab, zgodnie z oceną CRS w tabeli 1,
- Leki przeciwdrgawkowe, zgodnie z toksycznością neurologiczną w tabeli 2.

**Tabela 1: Wskazówki dotyczące klasyfikacji i postępowania z CRS**

Stopień CRS <sup>a</sup>	Tocilizumab <sup>b</sup>	Kortykosteroidy <sup>f</sup>
<p><b>Stopień 1.</b> Temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}</math></p>	<p>Można rozważyć zastosowanie tocilizumabu w dawce 8 mg/kg dożylnie (<i>iv.</i>) w ciągu 1 godziny (nie więcej niż 800 mg).</p>	<p>N/A</p>
<p><b>Stopień 2.</b> Objawy wymagają umiarkowanej interwencji i reagują na nią.  Temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}</math> z:  hipotensją nie wymagającą wazopresorów, i (lub),  hipoksją wymagającą podania tlenu przez kaniulę lub przedmuchiwanie, lub,  toksycznością narządową stopnia 2.</p>	<p>Podać tocilizumab 8 mg/kg <i>iv.</i> w ciągu 1 godziny (nie więcej niż 800 mg).</p> <p>Powtarzać podawanie tocilizumabu co 8 godzin w razie konieczności, jeśli pacjent nie reaguje na płyny dożylnie do 1 litra, lub zwiększenie ilości tlenu uzupełniającego.</p> <p>W przypadku braku poprawy w ciągu 24 godzin lub szybkiej progresji, należy powtórzyć podanie tocilizumabu i zwiększyć dawkę deksametazonu (20 mg <i>iv.</i> co 6 do 12 godzin).</p> <p>Po podaniu 2 dawek tocilizumabu należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków antycytokinowych.<sup>d</sup></p> <p>Nie należy stosować więcej niż 3 dawek tocilizumabu w ciągu 24 godzin lub łącznie 4 dawek.</p>	<p>Należy rozważyć podanie metyloprednizolonu w dawce 1 mg/kg dożylnie (<i>iv.</i>) dwa razy na dobę lub deksametazonu (np. 1 mg <i>iv.</i> co 6 godzin).</p>
<p><b>Stopień 3.</b> Objawy wymagają intensywnej interwencji i reagują na nią.  Temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}</math> z:</p>	<p>Jak dla stopnia 2.</p>	<p>Podać metyloprednizolon 1 mg/kg <i>iv.</i> dwa razy na dobę lub deksametazon (np. 10 mg <i>iv.</i> co 6 godzin).</p>

<p>hipotensją wymagającą jednego wazopresora z lub bez wazopresyny, i (lub),</p> <p>hipoksją wymagającą podania tlenu przez kaniulę nosową o wysokim przepływie, maskę twarzową, maskę bez rebrathera lub maskę Venturiego,</p> <p>lub,</p> <p>toksycznością narządową stopnia 3. lub hipertransaminazemią stopnia 4.</p>	<p>W przypadku braku poprawy w ciągu 24 godzin lub szybkiej progresji, należy powtórzyć podawanie tocilizumabu i zwiększyć dawkę deksametazonu (20 mg <i>iv.</i> co 6 do 12 godzin).</p> <p>W przypadku braku poprawy w ciągu 24 godzin lub utrzymującej się szybkiej progresji, należy przejść na metyloprednizolon 2 mg/kg <i>iv.</i> co 12 godzin.</p> <p>Po 2 dawkach tocilizumabu należy rozważyć alternatywne leki antycytokinowe.<sup>d</sup></p> <p>Nie należy stosować więcej niż 3 dawek tocilizumabu w ciągu 24 godzin lub łącznie 4 dawek.</p>	
<p><b>Stopień 4.</b> Objawy zagrażające życiu. Wymagania dotyczące zastosowania wspomaganego oddechu, ciągłej hemodializy żylna-żylna (CVVHD).</p> <p>Temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> z:</p> <p>hipotensją wymagającą stosowania wielu wazopresorów (z wyłączeniem wazopresyny), i (lub),</p> <p>hipoksją wymagającą dodatkowego ciśnienia (np. CPAP, BiPAP, intubacji i wentylacji mechanicznej),</p> <p>lub,</p> <p>toksycznością narządową stopnia 4. (z wyłączeniem hipertransaminazemii).</p>	<p>Jak dla stopnia 2.</p>	<p>Podawać deksametazon 20 mg <i>iv.</i> co 6 godzin.</p>
	<p>Po 2 dawkach tocilizumabu należy rozważyć alternatywne leki antycytokinowe<sup>d</sup>. Nie należy stosować więcej niż 3 dawek tocilizumabu w ciągu 24 godzin lub łącznie 4 dawek.</p> <p>Jeśli w ciągu 24 godzin nie nastąpi poprawa, należy rozważyć podanie metyloprednizolonu (1-2 g dożylnie, w razie konieczności powtarzać co 24 godziny; zmniejszać dawkę zgodnie ze wskazaniami klinicznymi) lub innych leków immunosupresyjnych (np. inne terapie przeciwko komórkom T).</p>	

<sup>a</sup> Na podstawie systemu klasyfikacji ASTCT 2019 (Lee i wsp., 2019), zmodyfikowanego w celu uwzględnienia toksyczności narządowej.

<sup>b</sup> Szczegółowe informacje można znaleźć w ChPL tocilizumabu. Należy rozważyć alternatywne środki (patrz punkt 4.2. i 4.4).

<sup>c</sup> Przypisane do CRS. Gorączka może nie zawsze występować jednocześnie z niedociśnieniem lub niedotlenieniem, ponieważ może być maskowana przez działania takie jak stosowanie leków przeciwgorączkowych lub terapii antycytokinowej (np. tocilizumab lub steroidy). Brak gorączki nie ma wpływu na decyzję o postępowaniu w CRS. W tym przypadku postępowanie w CRS jest podyktowane hipotensją i (lub) hipoksją oraz cięższym objawem, którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie.

<sup>d</sup> Przeciwciała monoklonalne skierowane na cytokiny (na przykład anty-IL1, takie jak anakinra) można rozważyć w oparciu o praktykę instytucjonalną w przypadku CRS bez odpowiedzi.

<sup>e</sup> Kaniula nosowa o małym przepływie to  $\leq 6$  l/min; kaniula nosowa o dużym przepływie to  $>6$  l/min.

<sup>f</sup> Kontynuować stosowanie kortykosteroidów do czasu, gdy zdarzenie ma stopień 1. lub mniejszy; zmniejszyć dawkę steroidów, jeśli całkowity czas ekspozycji na kortykosteroidy jest dłuższy niż 3 dni.

#### Toksyczne działania na układ nerwowy

Toksyczne działania na układ nerwowy występują często po leczeniu produktem CARVYKTI i mogą powodować zgon lub zagrażać życiu (patrz punkt 4.8). Toksyczne działania neurologiczne obejmowały



ICANS, toksyczność ruchową i neurokognitywną z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi parkinsonizmu, zespół Guillaina-Barrégo, neuropatie obwodowe i porażenia nerwów czaszkowych. Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych toksyczności neurologicznych oraz o opóźnionym charakterze wystąpienia niektórych z tych działań. Pacjentów należy poinstruować, aby w przypadku wystąpienia w dowolnym momencie objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności neurologicznych natychmiast zgłosili się do lekarza w celu przeprowadzenia dalszej oceny i postępowania.

*Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)*

U pacjentów otrzymujących produkt CARVYKTI może wystąpić, powodujący zgon lub zagrażający życiu, zespół ICANS po zakończeniu leczenia produktem CARVYKTI, w tym przed wystąpieniem CRS, jednocześnie z CRS, po ustąpieniu CRS lub przy braku CRS. Objawy obejmowały afazję, spowolnioną mowę, dysgrafię, encefalopatię, obniżony poziom świadomości i stan splątania.

Należy rozważyć zmniejszenie wyjściowego obciążenia chorobą za pomocą terapii pomostowej przed infuzją produktu CARVYKTI u pacjentów z dużym obciążeniem nowotworowym, co może zmniejszyć ryzyko wystąpienia toksyczności neurologicznej (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych ICANS przez cztery tygodnie po infuzji. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów ICANS, pacjent powinien zostać natychmiast skierowany do szpitala i należy wdrożyć leczenie wspomagające, jak wskazano w tabeli 2 poniżej. Wczesne wykrycie i intensywne leczenie CRS lub ICANS może być ważne dla zapobieżenia wystąpieniu lub pogorszeniu toksyczności neurologicznej. Należy kontynuować monitorowanie pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności neurologicznej po wyzdrowieniu z CRS i (lub) ICANS.

*Postępowanie w przypadku toksycznego działania na układ nerwowy związanego z produktem CARVYKTI*

W przypadku wystąpienia pierwszych objawów toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, należy rozważyć ocenę neurologiczną. Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych. W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu objawów toksyczności neurologicznej należy zapewnić intensywną opiekę i leczenie wspomagające.

Jeśli podejrzewa się współistniejący CRS podczas zdarzenia toksyczności neurologicznej, należy podać:

- Kortykosteroidy, zgodnie z bardziej intensywną interwencją na podstawie stopnia CRS i toksyczności neurologicznej w tabeli 1 i 2,
- Tocilizumab, zgodnie z oceną CRS w tabeli 1,
- Leki przeciwdrgawkowe, zgodnie z toksycznością neurologiczną w tabeli 2.

**Tabela 2: Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku ICANS**

<b>Stopień ICANS<sup>a</sup></b>	<b>Kortykosteroidy</b>
<p><b>Stopień 1</b></p> <p>Wynik ICE 7-9<sup>b</sup></p> <p>lub obniżony poziom świadomości: budzi się spontanicznie.</p>	<p>Rozważyć deksametazon<sup>c</sup> 10 mg dożylnie co 6 do 12 godzin przez 2 do 3 dni.</p> <p>Rozważyć podanie leków przeciwpadaczkowych bez działania sedatywnego (np. lewetyracetam) w celu profilaktyki napadów.</p>
<p><b>Stopień 2.</b></p> <p>Wynik ICE -3-6<sup>b</sup></p> <p>lub obniżony poziom świadomości: budzi się na wydawany głos</p>	<p>Podawać deksametazon<sup>c</sup> 10 mg dożylnie co 6 godzin przez 2-3 dni lub dłużej w przypadku utrzymujących się objawów.</p> <p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki steroidów, jeśli całkowity czas ekspozycji na kortykosteroidy jest dłuższy niż 3 dni.</p> <p>Rozważyć podanie leków przeciwpadaczkowych bez działania sedatywnego (np. lewetyracetam) w celu profilaktyki napadów.</p>
<p><b>Stopień 3.</b></p> <p>Wynik ICE -0-2<sup>b</sup> (Jeśli wynik ICE wynosi 0, ale pacjent jest pobudzony (np. przytomny z afazją globalną) i zdolny do przeprowadzenia oceny)</p> <p>lub obniżony poziom świadomości: budzi się tylko na bodziec dotykowy,</p> <p>lub drgawki, albo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dowolny napad kliniczny, ogniskowy lub uogólniony, który szybko ustępuje, lub</li> <li>• napady bezdrgawkowe w EEG, które ustępują po interwencji,</li> </ul> <p>lub podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe (ICP): ogniskowy/lokalny obrzęk w badaniu neuroobrazowym<sup>d</sup>.</p>	<p>Podawać deksametazon<sup>c</sup> w dawce 10 mg-20 mg dożylnie co 6 godzin.</p> <p>W przypadku braku poprawy po 48 godzinach lub pogorszenia toksyczności neurologicznej, zwiększyć dawkę deksametazonu<sup>c</sup> do co najmniej 20 mg dożylnie co 6 godzin; zmniejszać w ciągu 7 dni,</p> <p>LUB zwiększyć dawkę do dużej dawki metyloprednizolonu (1 g/dobę, w razie potrzeby powtarzać co 24 godziny; zmniejszać według wskazań klinicznych).</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie leków przeciwpadaczkowych bez działania sedatywnego (np. lewetyracetam) w profilaktyce napadów.</p>

<p><b>Stopień 4.</b></p> <p>Wynik ICE -0<sup>b</sup> (Pacjent jest nieprzytomny i nie jest w stanie przeprowadzić oceny ICE)</p> <p>lub obniżony poziom świadomości:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjent jest niebudzony lub wymaga energicznych lub powtarzających się bodźców dotykowych w celu pobudzenia, lub</li> <li>• osłupienie lub śpiączka,</li> </ul> <p>lub drgawki, albo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zagrażający życiu, przedłużający się napad (&gt;5 min), lub</li> <li>• powtarzające się napady kliniczne lub elektryczne bez powrotu do poziomu wyjściowego pomiędzy nimi,</li> </ul> <p>lub zaburzenia ruchowe<sup>c</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• głębokie ogniskowe osłabienie ruchowe, takie jak hemipareza lub parapareza,</li> </ul> <p>lub podwyższone ICP/obrzęk mózgu, z takimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozproszony obrzęk mózgu w badaniach neuroobrazowych, lub</li> <li>• postawa decerebralna lub dekortykalna, lub</li> <li>• porażenie nerwu czaszkowego VI, lub</li> <li>• obrzęk brodawkowaty, lub</li> <li>• triada Cushinga</li> </ul>	<p>Podawać deksametazon<sup>e</sup> 10 mg-20 mg dożylnie co 6 godzin.</p> <p>W przypadku braku poprawy po 24 godzinach lub nasileniu toksyczności neurologicznej, należy eskalować do metyloprednizolonu w dużej dawce (1-2 g/dobę, w razie konieczności powtarzane co 24 godziny; zmniejszać według wskazań klinicznych).</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie leków przeciwdrgawkowych bez działania sedatywnego (np. lewetyracetam) w celu profilaktyki drgawek.</p> <p>W przypadku podejrzenia podwyższonego ICP/obrzęku mózgu należy rozważyć hiperwentylację i leczenie hiperosmolarnie. Podać metyloprednizolon w dużej dawce (1-2 g/dobę, w razie konieczności powtarzać co 24 godziny; zmniejszać w zależności od wskazań klinicznych) i rozważyć konsultację neurologiczną i (lub) neurochirurgiczną.</p>
---	--

EEG=Elektroencefalogram; ICE=Encefalopatia związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego.

Uwaga: Stopień ICANS i postępowanie określa się na podstawie najcięższego zdarzenia (wynik ICE, poziom świadomości, drgawki, zaburzenia ruchowe, podwyższone ICP/obrzęk mózgu), którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie.

<sup>a</sup> ASTCT 2019 criteria for grading Neurologic Toxicity (Lee i wsp., 2019).

<sup>b</sup> Jeśli pacjent jest pobudzony i zdolny do wykonania oceny encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi (Immune Effector Cell-associated Encephalopathy, ICE), należy ocenić jak w tabeli 3 poniżej.

<sup>c</sup> Wszystkie odniesienia do podawania deksametazonu dotyczą deksametazonu lub jego odpowiednika.

<sup>d</sup> Krwotok wewnątrzczaszkowy z towarzyszącym obrzękiem lub bez niego nie jest uważany za cechę neurotoksyczności i jest wyłączony z klasyfikacji ICANS. Może być oceniany zgodnie z CTCAE v5.0.

<sup>e</sup> Drżenie i mioklonie związane z terapiami komórkami efektorowymi mogą być oceniane zgodnie z CTCAE v5.0, ale nie mają wpływu na klasyfikację ICANS.

**Tabela 3: Ocena encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICE)**

<b>Narzędzie do oceny encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICE)<sup>a</sup></b>	
	<b>Punkty</b>
<b>Orientacja:</b> Orientuje się co do roku, miesiąca, miasta, szpitala	4
<b>Nazewnictwo:</b> Nazwij 3 przedmioty (np. wskaż na zegar, długopis, guzik)	3
<b>Wykonywanie poleceń:</b> (np. „pokaż mi 2 palce” lub „Zamknij oczy i wystaw język”)	1
<b>Umiejętność pisania:</b> Umiejętność pisania standardowego zdania	1
<b>Uwaga:</b> Liczy wstecz od 100 przez dziesięć	1

<sup>a</sup> Punktacja ICE:

- Punktacja 10: Brak upośledzenia
- Punktacja 7-9: Stopień 1 ICANS
- Punktacja 3-6: Stopień 2 ICANS
- Punktacja 0-2: Stopień 3 ICANS
- Punktacja 0: pacjent nie jest przytomny i nie jest w stanie wykonać oceny ICE: Stopień 4 ICANS

*Toksyczność ruchowa i neurokognitywna z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi parkinsonizmu*  
W badaniach produktu CARVYKTI zgłaszano toksyczność neurologiczną ruchową i neurokognitywną z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi parkinsonizmu. Obserwowano zespół objawów o zmiennym początku, obejmujący więcej niż jedną domenę objawów, w tym: ruchowe (np. mikrografia, drżenie, bradykinezja, sztywność, pochyłona postawa ciała, chód chwiejny), poznawcze (np. utrata pamięci, zaburzenia uwagi, dezorientacja) i zmiany osobowości (np. zmniejszona ekspresja twarzy, płytki afekt, maskowate twarze, apatia), często o subtelnym początku (np. mikrografia, płytki afekt), które u niektórych pacjentów postępowały do niezdolności do pracy lub samoopieki. U wszystkich tych pacjentów występowało połączenie dwóch lub więcej czynników, takich jak: duże obciążenie nowotworem na początku (komórki plazmatyczne szpiku kostnego  $\geq 80\%$  lub obecność w surowicy białka M  $\geq 5$  g/dl lub wolnych lekkich łańcuchów w surowicy  $\geq 5000$  mg/l), wcześniejsze CRS stopnia 2. lub wyższego, wcześniejsze ICANS oraz wysoka ekspansja i trwałość komórek CAR-T. Leczenie lewodopą/karbidopą (n=2), nie było skuteczne w poprawie symptomatologii u tych pacjentów.

Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych parkinsonizmu, których początek może być opóźniony, i leczyć za pomocą środków opieki wspomagającej.

#### *Zespół Guillain-Barré*

Zespół Guillain-Barré (GBS) był zgłaszany po leczeniu produktem CARVYKTI. Zgłaszane objawy obejmują objawy zgodne z wariantem Millera-Fishera GBS, osłabienie ruchowe, zaburzenia mowy i zapalenie wielokorzeniowo-nerwowe (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować pod kątem GBS. Pacjentów z neuropatią obwodową należy oceniać pod kątem GBS. Należy rozważyć leczenie immunoglobuliną podawaną dożylnie (IVIg) oraz eskalację do plazmaferezy, w zależności od nasilenia toksyczności.

#### *Neuropatia obwodowa*

W badaniach produktu CARVYKTI zgłaszano występowanie neuropatii obwodowej, w tym czuciowej, ruchowej lub czuciowo-ruchowej.

Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych neuropatii obwodowej. Należy rozważyć zastosowanie krótkotrwałego leczenia kortykosteroidami o działaniu ogólnym, w zależności od nasilenia i postępu objawów.

#### *Porażenie nerwów czaszkowych*

W badaniach produktu CARVYKTI zgłaszano występowanie porażenia siódmego, trzeciego, piątego i szóstego nerwu czaszkowego, niektóre z nich były obustronne, nasilenie porażenia nerwu czaszkowego po uzyskaniu poprawy oraz występowanie neuropatii obwodowej u pacjentów z porażeniem nerwu czaszkowego.

Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych porażenia nerwów czaszkowych. Należy rozważyć zastosowanie krótkotrwałej terapii kortykosteroidami, w zależności od nasilenia i progresji objawów.

#### Przedłużająca się i nawracająca cytopenia

U pacjentów mogą występować cytopenie przez kilka tygodni po chemioterapii limfodeplecyjnej i infuzji produktu CARVYKTI i należy wtedy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi. W badaniu MMY2001 u prawie wszystkich pacjentów wystąpiło jedno lub więcej działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. związanych z cytopenią. U większości pacjentów mediana czasu od infuzji do pierwszego wystąpienia cytopenii stopnia 3. lub 4. wynosiła mniej niż dwa tygodnie, a większość pacjentów powróciła do stopnia 2. lub niższego do 30. dnia (patrz punkt 4.8).

Należy kontrolować morfologię krwi przed i po infuzji produktu CARVYKTI. W przypadku trombocytopenii należy rozważyć zastosowanie leczenia wspomagającego z przetoczeniem krwi. Przedłużająca się neutropenia jest związana ze zwiększonym ryzykiem zakażeń. Mieloidalne czynniki

wzrostu, szczególnie GM-CSF, mogą potencjalnie pogorszyć objawy CRS i nie są zalecane w ciągu pierwszych 3 tygodni po podaniu produktu CARVYKTI lub do czasu ustąpienia CRS.

#### Ciężkie zakażenia i gorączka neutropeniczna

U pacjentów po infuzji produktu CARVYKTI występowały ciężkie zakażenia, w tym zakażenia zagrażające życiu lub zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem CARVYKTI i odpowiednio leczenia.

Profilaktyczne leki przeciw drobnoustrojom powinny być podawane zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Wiadomo, że zakażenia komplikują przebieg i postępowanie w przypadku współistniejącego CRS. U pacjentów z istotnym klinicznie czynnym zakażeniem nie należy rozpoczynać leczenia produktem CARVYKTI do czasu opanowania zakażenia.

W przypadku wystąpienia neutropenii gorączkowej należy ocenić zakażenie i odpowiednio je leczyć, stosując antybiotyki o szerokim spektrum działania, płyny i inne środki podtrzymujące, zgodnie ze wskazaniami medycznymi.

U pacjentów leczonych produktem CARVYKTI może występować zwiększone ryzyko ciężkich/prowadzących do zgonu zakażeń COVID-19. Należy doradzić pacjentom, jak ważne jest stosowanie środków zapobiegawczych.

#### Reaktywacja wirusa

U pacjentów leczonych produktami leczniczymi skierowanymi przeciwko komórkom B może wystąpić reaktywacja HBV, w niektórych przypadkach prowadząca do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu.

Obecnie brak doświadczeń dotyczących wytwarzania produktu CARVYKTI u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność wirusa HIV, aktywnego wirusa HBV lub aktywnego wirusa HCV. Przed pobraniem komórek do wytwarzania należy wykonać badania przesiewowe w kierunku HBV, HCV i HIV oraz innych czynników zakaźnych (patrz punkt 4.2).

#### Hipogammaglobulinemia

U pacjentów otrzymujących produkt CARVYKTI może wystąpić hipogammaglobulinemia.

Należy kontrolować stężenie immunoglobulin po zakończeniu leczenia produktem CARVYKTI; IVIG należy podawać w przypadku IgG <400 mg/dl. Postępować zgodnie ze standardowymi wytycznymi, w tym stosować profilaktykę antybiotykową lub przeciwwirusową i monitorować pod kątem zakażeń.

#### Wtórne nowotwory złośliwe

U pacjentów leczonych produktem CARVYKTI może dojść do rozwoju wtórnych nowotworów złośliwych. W trwającym badaniu zgłoszono przypadek chłoniaka T-komórkowego CAR-dodatniego. Pacjent powinien być monitorowany przez całe życie pod kątem wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych. W przypadku wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych, należy skontaktować się z przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego w celu uzyskania wskazówek dotyczących pobrania próbek od pacjentów do badań.

#### Zakłócenia wyników badań wirusologicznych

Ze względu na ograniczone i krótkie odcinki identycznej informacji genetycznej pomiędzy wektorem lentiwirusowym stosowanym do wytwarzania produktu CARVYKTI oraz HIV, niektóre testy na obecność kwasu nukleinowego HIV (NAT) mogą dawać fałszywie dodatnie wyniki.

#### Oddawanie krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem CARVYKTI nie powinni oddawać krwi, narządów, tkanek i komórek do przeszczepień. Informacje te znajdują się w Karcie Informacyjnej Pacjenta, którą należy przekazać pacjentowi.

#### Nadwrażliwość

Podczas infuzji produktu CARVYKTI mogą wystąpić reakcje alergiczne. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, mogą wystąpić w związku z zawartością dimetylosulfotlenku (DMSO) lub pozostałości kanamycyny w produkcie CARVYKTI. Pacjentów należy uważnie monitorować przez 2 godziny po infuzji pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej reakcji. Należy niezwłocznie podjąć leczenie i odpowiednio leczyć pacjentów w zależności od ciężkości reakcji nadwrażliwości.

#### Długoterminowa obserwacja

Oczekuje się, że pacjenci zapiszą się do rejestru i będą obserwowani w celu lepszego zrozumienia długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności CARVYKTI.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych produktu CARVYKTI.

Nie badano szczegółowo jednoczesnego stosowania środków, o których wiadomo, że hamują czynność limfocytów T. Nie badano jednoczesnego podawania środków, o których wiadomo, że pobudzają czynność limfocytów T, a skutki ich działania nie są znane.

Niektórzy pacjenci w badaniach klinicznych produktu leczniczego CARVYKTI wymagali leczenia CRS za pomocą tocilizumabu, kortykosteroidów i anakinry. Po podaniu tocilizumabu nadal dochodzi do ekspansji i utrzymywania się produktu CARVYKTI. Pacjenci leczeni tocilizumabem (n=68) mieli, odpowiednio, o 81% i 72% większe  $C_{max}$  i  $AUC_{0-28d}$  produktu CARVYKTI w porównaniu z pacjentami (n=29), którzy nie otrzymywali tocilizumabu. Pacjenci, którzy otrzymywali kortykosteroidy (n=28) mieli, odpowiednio, o 75% i 112% większe  $C_{max}$  i  $AUC_{0-28d}$  w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymywali kortykosteroidów (n=69). Ponadto, pacjenci, którzy otrzymywali anakinrę (n=20) mieli, odpowiednio, o 41% i 72% większe  $C_{max}$  i  $AUC_{0-28d}$ , w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymywali anakinry (n=77).

#### Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje

Nie badano bezpieczeństwa uodporniania za pomocą szczepionek zawierających żywe wirusy podczas leczenia produktem CARVYKTI lub po jego zakończeniu. Zapobiegawczo, nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy przez co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej, podczas leczenia produktem CARVYKTI i do czasu powrotu odporności po leczeniu produktem CARVYKTI.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Stan ciąży u kobiet w wieku rozrodczym należy sprawdzić przed rozpoczęciem leczenia produktem CARVYKTI.

Brak wystarczających danych dotyczących narażenia, aby przedstawić zalecenia dotyczące czasu trwania antykoncepcji po zakończeniu leczenia produktem CARVYKTI.

W badaniach klinicznych pacjentkom w wieku rozrodczym zalecano stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji, a pacjentom płci męskiej z partnerkami w wieku rozrodczym lub których partnerki były w ciąży, zalecano stosowanie barierowej metody antykoncepcji do jednego roku po otrzymaniu produktu CARVYKTI.

Informacje na temat konieczności stosowania antykoncepcji u pacjentek otrzymujących chemioterapię limfodeplecyjną, patrz informacja dotycząca stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej.

#### Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu CARVYKTI u kobiet w ciąży.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu CARVYKTI na

reprodukcję i rozwój. Nie wiadomo, czy produkt CARVYKTI może przenikać do płodu i działać toksycznie na płód.

Z tego względu nie zaleca się produktu CARVYKTI kobietom w ciąży lub kobietom w wieku rozrodczym niestosującym antykoncepcji. Kobiety w ciąży należy poinformować o możliwości wystąpienia ryzyka dla płodu. Ciążę po leczeniu produktem CARVYKTI należy omówić z lekarzem.

U kobiet w ciąży, które otrzymały produkt CARVYKTI, może wystąpić hipogammaglobulinemia. Należy rozważyć ocenę stężenia immunoglobulin u noworodków matek leczonych produktem CARVYKTI.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy CARVYKTI przenika do mleka ludzkiego. Kobiety karmiące piersią należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla niemowlęcia karmionego piersią.

Po podaniu produktu CARVYKTI decyzję o rozważeniu karmienia piersią należy omówić z lekarzem.

#### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu CARVYKTI na płodność. Wpływ CARVYKTI na płodność samców i samic nie był oceniany w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

CARVYKTI ma duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na możliwość wystąpienia zdarzeń neurologicznych, pacjenci otrzymujący produkt CARVYKTI są narażeni na ryzyko wystąpienia zaburzeń świadomości lub koordynacji w ciągu 8 tygodni po infuzji produktu CARVYKTI (patrz punkt 4.4). Pacjentom należy zalecić powstrzymanie się od prowadzenia pojazdów i wykonywania niebezpiecznych zawodów lub czynności, takich jak: obsługa ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn w tym początkowym okresie oraz w przypadku ponownego wystąpienia jakichkolwiek objawów neurologicznych.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu CARVYKTI oceniano u 187 dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którym podawano produkt CARVYKTI w dwóch otwartych badaniach klinicznych: Badanie MMY2001 (N=106), które obejmowało pacjentów z głównej kohorty fazy 1b/2 (Stany Zjednoczone; n=97,) i dodatkowej kohorty (Japonia; n=9), oraz Badanie MMY2003 (n=81).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi produktu CARVYKTI ( $\geq 20\%$ ) były: neutropenia (94%), CRS (89%), gorączka (89%), małopłytkowość (74%), niedokrwistość (73%), leukopenia (55%), limfopenia (46%), bóle mięśniowo-szkieletowe (44%), niedociśnienie (42%), zmęczenie (41%), podwyższenie aktywności aminotransferaz (37%), zakażenie górnych dróg oddechowych (35%), biegunka (30%), hipokalcemia (27%), nudności (27%), ból głowy (26%), kaszel (26%), hipofosfatemia (25%), encefalopatia (23%), obrzęki (23%), tachykardia (22%), dreszcze (22%), zmniejszenie apetytu (21%) i hipokaliemia (20%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 45% pacjentów; ciężkimi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u  $\geq 2\%$  pacjentów były: CRS (17%), posocznica (6%), ICANS (5%), encefalopatia (5%), neutropenia (5%), zapalenie płuc (4%), gorączka neutropeniczna (4%), zakażenie bakteryjne (3%), zakażenie górnych dróg oddechowych (3%), HLH (3%), małopłytkowość (3%), porażenie nerwów czaszkowych (3%), niewydolność nerek (3%), leukopenia (2%), dysfunkcja ruchowa (2%), neuropatia obwodowa (2%), neurotoksyczność (2%), zaburzenia rytmu serca (2%), duszność (2%), niedotlenienie (2%).

Najczęstszymi ( $\geq 5\%$ ) niehematologicznymi działaniami niepożądanymi stopnia  $\geq 3$  były podwyższenie aktywności aminotransferaz (16%), podwyższenie aktywności Gamma-glutamylotransferazy (8%), niedociśnienie (7%), hipofosfatemia (7%), zapalenie płuc (7%), posocznica (7%), gorączka (6%),



zmęczenie (6%), encefalopatia (5%), dysfunkcja ruchowa (5%), hipokalcemia (5%) i niedotlenienie (5%).

Najczęstszymi ( $\geq 20\%$ ) nieprawidłowościami hematologicznymi stopnia  $\geq 3$  były: neutropenia (93%), niedokrwistość (57%), leukopenia (54%), małopłytkowość (51%) i limfopenia (44%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 4 zawiera podsumowanie działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących produkt CARVYKTI.

W obrębie każdej grupy układów i narządów, działania niepożądane są uszeregowane według częstości. W obrębie każdej kategorii częstości, jeżeli jest to istotne, działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającej się ciężkości, stosując następującą konwencję: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 4: Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem CARVYKTI (N=187)**

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działanie niepożądane	Częstość występowania (%)	
			Wszystkie stopnie	stopień $\geq 3$
Zakażenia i zarażenia	Bardzo często	Zakażenie bakteryjne <sup>*#</sup>	11	4
		Zakażenie górnych dróg oddechowych <sup>*</sup>	35	3
	Często	Posocznica <sup>1#</sup>	9	7
		Zapalenie płuc <sup>*#</sup>	9	8
		Zakażenie wirusowe <sup>*</sup>	5	2
		Zakażenie grzybicze <sup>*</sup>	3	1
		Zakażenie wirusem cytomegalii <sup>*</sup>	2	2
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Bardzo często	Neutropenia <sup>7</sup>	94	93
		Trombocytopenia	74	51
		Niedokrwistość	73	57
		Leukopenia	55	54
		Limfopenia <sup>*</sup>	46	44
		Gorączka neutropeniczna	13	12
		Koagulopatia <sup>2</sup>	15	2
		Hipofibrynogenemia <sup>*</sup>	12	3
Zaburzenia układu odpornościowego	Bardzo często	Hipogammaglobulinemia <sup>*</sup>	12	1
		Zespół uwalniania cytokin <sup>#</sup>	89	4
	Często	Limfocytopenia hemofagocytarna <sup>#</sup>	3	2
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hipokalcemia	27	5
		Hipofosfatemia	25	7
		Zmniejszony apetyt	21	2
		Hipokaliemia	20	3
		Hipoalbuminemia	18	1
		Hiponatremia	19	4
		Hipomagnezemia	16	0
Zaburzenia psychiczne	Często	Delirium <sup>3</sup>	5	1
		Zmiany osobowości <sup>4</sup>	4	1

		Bezsenność	9	0
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Bardzo często	Encefalopatia <sup>5</sup>	24	5
		Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego <sup>#</sup>	16	3
		Zaburzenia funkcji motorycznych <sup>6</sup>	17	5
		Neuropatia obwodowa <sup>7</sup>	13	3
		Zawroty głowy <sup>*</sup>	17	1
		Ból głowy	26	0
	Często	Afazja <sup>8</sup>	7	1
		Zespół Guillain-Barre	1	1
		Porażenia nerwów czaszkowych <sup>9</sup>	5	1
		Niedowłady <sup>10</sup>	2	1
		Ataksja <sup>11</sup>	6	1
		Drżenie <sup>*</sup>	6	1
		Neurotoksyczność <sup>#</sup>	2	2
<b>Zaburzenia serca</b>	Bardzo często	Tachykardia <sup>*</sup>	22	1
	Często	Zaburzenia rytmu serca <sup>12</sup>	6	2
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Bardzo często	Niedociśnienie <sup>*</sup>	42	7
		Nadciśnienie	15	4
	Często	Krwotok <sup>13#</sup> Zakrzepica <sup>*</sup>	8 6	2 1
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Bardzo często	Hipoksja <sup>*</sup>	13	5
		Duszność <sup>14#</sup>	19	4
		Kaszel <sup>*</sup>	26	0
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	Bardzo często	Biegunka	30	2
		Nudności	27	1
		Wymioty	18	0
		Zaparcia	18	0
		Ból brzucha <sup>*</sup>	10	0
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Często	Hiperbilirubinemia	5	2
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Często	Wysypka <sup>*</sup>	9	0
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy <sup>*</sup>	44	4
<b>Zaburzenia nerek i układu moczowego</b>	Często	Niewydolność nerek <sup>15</sup>	7	4
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Bardzo często	Gorączka	89	6
		Zmęczenie <sup>*</sup>	41	6
		Dreszcze	22	0
		Obrzęk <sup>16</sup>	23	2
		Ból <sup>*</sup>	13	1

<b>Badania</b>	Bardzo często	Podwyższenie aktywności aminotransferaz*	37	16
		Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	14	8
		Zwiększenie stężenia ferrytyny w surowicy	12	3
		Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	11	0
		Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	11	3
	Często	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego	8	2

Działania niepożądane są zgłaszane przy użyciu MedDRA wersja 24.1

# W tym skutek (skutki) śmiertelne.

\* Na podstawie terminu zbiorczego.

- 1 Posocznica, w tym bakteremia, posocznica bakteryjna, bakteremia enterokokowa, bakteremia rzekoma, posocznica, wstrząs septyczny, bakteremia gronkowcowa i posocznica paciorkowcowa,
- 2 Koagulopatia, w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, koagulopatia, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, zwiększenie stężenia dimeru D fibryny, zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, zwiększenie stężenia protrombiny i wydłużenie czasu protrombinowego.
- 3 Delirium, w tym pobudzenie, delirium, nastrój euforyczny, omamy, drażliwość i niepokój.
- 4 Zmiany osobowości w tym apatia, spłycenie afektu, obojętność, zmiana osobowości i zmniejszenie ekspresji twarzy.
- 5 Encefalopatia, w tym amnezja, bradyfrenia, zaburzenia poznawcze, stan splątania, obniżony poziom świadomości, zaburzenia uwagi, encefalopatia, nadmierna senność, letarg, zaburzenia pamięci, upośledzenie umysłowe, zmiany stanu psychicznego, spowolnienie psychoruchowe, zaburzenia snu, senność.
- 6 Zaburzenia ruchowe, w tym agrafia, bradykinezja, sztywność typu koła zębatego, dysgrafia, opadnięcie powieki, mikrografia, zaburzenia ruchowe, sztywność mięśni, skurcze mięśni, napięcie mięśni, osłabienie mięśni, mioklonie, parkinsonizm, nieprawidłowa postawa ciała i stereotypia.
- 7 Neuropatia obwodowa obejmuje hipoestezję, neuralgię, parestezję, parestezję ucha, obwodową neuropatię ruchową, obwodową neuropatię czuciowo-ruchową, obwodową neuropatię czuciową, polineuropatię i utratę czucia.
- 8 Afazja, w tym afazja, dyzartria, powolną mowę i zaburzenia mowy.
- 9 Porażenia nerwów czaszkowych obejmują porażenie Bella, porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia nerwu twarzowego, porażenie twarzy, niedowład twarzy oraz porażenie nerwu VI.
- 10 Niedowłady obejmują hemiparezy, niedowłady i porażenie nerwu ramiennego.
- 11 Ataksja, w tym ataksja, zaburzenia równowagi i zaburzenia chodu.
- 12 Zaburzenia rytmu serca obejmują migotanie i trzepotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy, ekstrasystolie komorowe i częstoskurcz komorowy.
- 13 Krwotok, w tym krwotok spojówkowy, krwotok z nosa, krwioplucie, krwotok pooperacyjny, krwotok płucny, krwotok siatkówkowy i krwotok podjączynówkowy.
- 14 Dusznosc, w tym ostra niewydolność oddechowa, dusznosc, dusznosc wysiłkowa, niewydolność oddechowa, sapanie.
- 15 Niewydolność nerek, w tym ostre uszkodzenie nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi oraz przewlekła choroba nerek.
- 16 Obrzęk, w tym obrzęk twarzy, zatrzymanie płynów, uogólniony obrzęk, hiperwolemlia, obrzęk stawów, obrzęk miejscowy, obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk podniebienia, obrzęk okołoooczodołowy, zator płucny, obrzęk płuc i obrzęk moszny.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Zespół uwalniania cytokin*

CRS odnotowano u 89% pacjentów (n=166); 84% (n=157) pacjentów miało zdarzenia CRS stopnia 1. lub stopnia 2., 4% (n=8) pacjentów miało zdarzenia CRS stopnia 3. lub stopnia 4., a <1% (n=1) pacjentów miało zdarzenia CRS stopnia 5. Dziewięćdziesiąt osiem procent pacjentów (n=163) wyleczyło się z CRS.

Czas trwania CRS wynosił ≤15 dni u wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego, u którego czas trwania CRS wynosił 97 dni i był powikłany wtórnym HLH z następowym zgonem. Do najczęstszych (≥10%) objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z CRS należały: gorączka (86%), niedociśnienie (35%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) (18%) i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (13%). Wskazówki dotyczące monitorowania i postępowania, patrz punkt 4.4.

#### *Toksyczne działania na układ nerwowy*

Toksyczne działania na układ nerwowy wystąpiły u 23% pacjentów (n=42); 7% (n=14) pacjentów miało toksyczność neurologiczną stopnia 3. lub 4. i 2% (n=3) pacjentów miało toksyczność neurologiczną stopnia 5 (jeden z powodu ICANS, jeden z powodu toksyczności neurologicznej z trwającym parkinsonizmem i jeden z powodu encefalopatii). Ponadto u sześciu pacjentów stwierdzono zgon z trwającą toksycznością neurologiczną w chwili śmierci; pięć zgonów było spowodowanych zakażeniem, w tym dwa zgony pacjentów z trwającymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi parkinsonizmu, jak omówiono poniżej, a jeden zgon był spowodowany niewydolnością oddechową. Wskazówki dotyczące monitorowania i leczenia, patrz punkt 4.4.

#### *Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)*

W badaniach zbiorczych (n=187), ICANS wystąpiło u 16% pacjentów (n=29), w tym u 3% (n=5) w stopniu 3. lub 4. i <1% (n=1) w stopniu 5. ICANS. Objawami były afazja, spowolniona mowa, dysgrafia, encefalopatia, obniżony poziom świadomości i stan splątania. Mediana czasu od infuzji produktu CARVYKTI do pierwszego wystąpienia ICANS wynosiła 8 dni (zakres: od 2 do 13 dni, z wyjątkiem 1 pacjenta, u którego początek wystąpił w 26 dniu), a mediana czasu trwania wynosiła 4 dni (zakres: 1 do 29 dni, z wyjątkiem 1 pacjenta, który zmarł w 40 dniu).

#### *Toksyczność ruchowa i neurokognitywna z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi parkinsonizmu*

Spośród 42 pacjentów w badaniach zbiorczych (n=187) doświadczających jakiegokolwiek neurotoksyczności, u siedmiu mężczyzn wystąpiła toksyczność neurologiczna z kilkoma objawami przedmiotowymi i podmiotowymi parkinsonizmu, odrębnymi od ICANS. Maksymalne stopnie toksyczności parkinsonizmu wynosiły: Stopień 2. (n=1), Stopień 3. (n=6). Mediana wystąpienia parkinsonizmu wyniosła 38,0 dni (zakres: 14 do 914 dni) od infuzji produktu CARVYKTI. Jeden pacjent (Stopień 3.) zmarł z powodu toksyczności neurologicznej z trwającym parkinsonizmem 247 dni po podaniu produktu CARVYKTI, a dwóch pacjentów (Stopień 2. i Stopień 3.) z trwającym parkinsonizmem zmarło z powodu zakażeń 162 i 119 dni po podaniu produktu CARVYKTI. U jednego pacjenta (Stopień 3.) objawy ustąpiły. U pozostałych 3 pacjentów (Stopień 3.) objawy parkinsonizmu utrzymywały się do 996 dni po podaniu CARVYKTI. U wszystkich 7 pacjentów występował wcześniejszy CRS (n=5 Stopień 2.; n=1 Stopień 3.; n=1 Stopień 4.), natomiast u 4 z 7 pacjentów występował wcześniej ICANS (n=4 Stopień 1.).

#### *Zespół Guillain-Barré (ang. Guillain-Barré syndrome, GBS)*

W badaniach zbiorczych (n=187) u jednego pacjenta odnotowano wystąpienie GBS po leczeniu produktem CARVYKTI. Chociaż objawy GBS poprawiły się po otrzymaniu leczenia steroidami i IVIG, pacjent zmarł 139 dni po podaniu produktu CARVYKTI z powodu encefalopatii po zapaleniu żołądka i jelit z utrzymującymi się objawami GBS.

#### *Neuropatia obwodowa*

W badaniach zbiorczych (n=187), u 13 pacjentów rozwinęła się neuropatia obwodowa, objawiająca się jako neuropatia czuciowa, ruchowa lub czuciowo-ruchowa. Mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 66 dni (zakres: 4 do 914 dni), mediana czasu trwania neuropatii obwodowej wynosiła 138 dni (zakres: 2 do 692 dni), obejmując w tym osoby z trwającą neuropatią. Spośród tych 13 pacjentów, u 4 wystąpiła neuropatia obwodowa stopnia 3. lub 4. (która ustąpiła u 2 pacjentów bez zgłaszania leczenia lub po interwencji obejmującej duloksetynę, metamizol, prednizon i pregabalinę, i trwała u pozostałych 2 pacjentów, w tym u jednego pacjenta, u którego nastąpiła poprawa po leczeniu deksametazonem); spośród pozostałych 9 z neuropatią obwodową ≤ stopnia 2., neuropatia obwodowa ustąpiła bez odnotowanego leczenia u 2 pacjentów i po leczeniu duloksetyną u 1 pacjenta, i trwała u pozostałych 6 pacjentów.

#### *Porażenie nerwów czaszkowych*

W badaniach zbiorczych (n=187), u 10 pacjentów wystąpiło porażenie nerwów czaszkowych. Mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 24 dni (zakres: 20 do 101 dni) po infuzji produktu CARVYKTI, a mediana czasu do ustąpienia objawów wynosiła 51 dni (zakres: 1 do 128 dni) od wystąpienia objawów.

### Przedłużająca się i nawracająca cytopenia

Przypadki cytopenii stopnia 3. lub 4. w 1. dniu po podaniu leku, które nie ustąpiły do stopnia 2. lub niższego do 30. dnia po infuzji CARVYKTI, obejmowały małopłytkowość (36%), neutropenię (31%) i limfopenię (21%). Po 60. dniu po podaniu CARVYKTI, u 28%, 17% i 3% pacjentów wystąpiła limfopenia, neutropenia i małopłytkowość stopnia 3. lub 4. odpowiednio, po początkowym ustąpieniu cytopenii stopnia 3. lub 4.

W tabeli 5 przedstawiono częstość występowania cytopenii stopnia 3. lub 4. występujących po podaniu leku, które nie ustąpiły do stopnia 2. lub niższego, odpowiednio, do dnia 30. i 60.

**Tabela 5: Częstość występowania przedłużających się i nawracających cytopenii po leczeniu produktem CARVYKTI (N=187)**

	Stopień 3/4 (%) po podaniu dawki w dniu 1.	Stopień początkowy 3/4 (%), który nie powrócił <sup>a</sup> do ≤stopnia 2 do dnia 30.	Stopień początkowy 3/4 (%), który nie powrócił <sup>a</sup> do ≤stopnia 2 do dnia 60.	Wystąpienie stopnia 3/4 (%) >60. dnia (po początkowym ustąpieniu <sup>a</sup> stopnia 3/4)
Trombocytopenia	99 (53%)	68 (36%)	44 (24%)	6 (3%)
Neutropenia	180 (96%)	58 (31%)	22 (12%)	31 (17%)
Limfopenia	183 (98%)	39 (21%)	22 (12%)	52 (28%)

<sup>a</sup> Wynik laboratoryjny z najgorszym stopniem toksyczności jest użyty dla danego dnia kalendarzowego. Definicja poprawy: muszą być 2 kolejne wyniki w stopniu ≤2 w różnych dniach, jeśli okres poprawy ≤10 dni.

Uwagi: W analizie uwzględniono wyniki badań laboratoryjnych oceniane po dniu 1. do dnia 100.

Trombocytopenia: Stopień 3/4 - liczba płytek krwi <50 000 komórek/ $\mu$ l.

Neutropenia: Stopień 3/4 - liczba neutrofilów <1000 komórek/ $\mu$ l.

Limfopenia: Stopień 3/4 - liczba limfocytów <0,5×10<sup>9</sup> komórek/l.

Wartości procentowe są oparte na liczbie leczonych pacjentów.

### Ciężkie zakażenia

Zakażenia wystąpiły u 48% pacjentów (n=89); u 16% pacjentów (n=29) wystąpiły zakażenia stopnia 3. lub 4., a zakażenia zakończone zgonem wystąpiły u 3% pacjentów (n=5) - ropień płuca, posocznica, wstrząs septyczny, zapalenie płuc COVID-19 i zapalenie jelita grubego wywołane przez *Clostridium difficile*. Najczęściej zgłaszanymi (≥2%) zakażeniami stopnia 3. lub wyższego były zapalenie płuc i posocznica. Neutropenię gorączkową zaobserwowano u 10% pacjentów, przy czym u 4% wystąpiła ciężka gorączka neutropeniczna.

Wskazówki dotyczące monitorowania i postępowania, patrz punkt 4.4.

### Hipogammaglobulinemia

W badaniach zbiorczych (n=187), hipogammaglobulinemia wystąpiła u 11% pacjentów, przy czym u 1% pacjentów wystąpiła hipogammaglobulinemia stopnia 3. Laboratoryjne stężenia IgG spadły poniżej 500 mg/dl po infuzji u 88% (165/187) pacjentów leczonych produktem CARVYKTI. Hipogammaglobulinemia jako działanie niepożądane lub laboratoryjne stężenie IgG poniżej 500 mg/dl wystąpiła u 90% (168/187) pacjentów po infuzji. Trzydzieści sześć procent pacjentów otrzymało IVIG po CARVYKTI w związku z działaniem niepożądanym lub profilaktyką. Wskazówki dotyczące monitorowania i postępowania, patrz punkt 4.4.

### Immunogenność

Immunogenność produktu CARVYKTI została oceniona przy użyciu zwalidowanego testu do wykrywania przeciwciał wiążących CARVYKTI przed podaniem dawki i w wielu punktach czasowych po infuzji. W badaniach zbiorczych (N=187), 46 ze 187 (25%) pacjentów z odpowiednimi próbkami było pozytywnych dla przeciwciał anty-CAR związanych z leczeniem. Nie było wyraźnych dowodów na to, że zaobserwowane przeciwciała anty-CAR miały wpływ na bezpieczeństwo stosowania produktu CARVYKTI.

Ponadto, analiza w badaniu MMY2001 (n=97) nie wykazała wyraźnych dowodów wskazujących, że obserwowane przeciwciała anty-CAR mają wpływ na kinetykę początkowej ekspansji i utrzymywania się CARVYKTI, skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma danych dotyczących objawów lub następstw przedawkowania leku CARVYKTI.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XL05

#### Mechanizm działania

CARVYKTI to ukierunkowana na BCMA, genetycznie zmodyfikowana autologiczna immunoterapia limfocytami T, która polega na przeprogramowaniu własnych limfocytów T pacjenta za pomocą transgenu kodującego chimeryczny receptor antygenowy (CAR), który identyfikuje i eliminuje komórki wykazujące ekspresję BCMA. BCMA ulega ekspresji przede wszystkim na powierzchni komórek linii B szpiczaka mnogiego, a także komórek B i komórek plazmatycznych w późnym stadium rozwoju. Białko CAR w produkcie CARVYKTI zawiera dwie pojedyncze domeny przeciwciał ukierunkowanych na BCMA, zaprojektowane tak, aby zapewnić wysoką reaktywność przeciwko ludzkiej BCMA, domenę ko-stymulacyjną 4-1BB i cytoplazmatyczną domenę sygnalizacji CD3-zeta (CD3ζ). Po związaniu się z komórkami wykazującymi ekspresję BCMA, CAR promuje aktywację limfocytów T, ekspansję i eliminację komórek docelowych.

#### Działania farmakodynamiczne

Eksperymenty *in vitro* wykazały, że cytotoksyczność zależna od ciltacabtagenu autoleucelu i uwalnianie cytokin (interferon-gamma, [IFN-γ], czynnik martwicy nowotworów alfa [TNF-α], interleukina [IL]-2) są zależne od BCMA.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie MMY2001 było otwartym, jednoramiennym, wielośrodkowym badaniem fazy 1b/2, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu CARVYKTI w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej 3 linie terapii przeciwszpiczakowych, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało anti-CD38 i u których doszło do progresji choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od ostatniego schematu. Z badania wykluczono pacjentów ze stwierdzoną czynną lub występującą w przeszłości istotną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), w tym szpiczakiem mnogim OUN, pacjentów poddanych wcześniej działaniu innych leków anti-BCMA, pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych w ciągu 6 miesięcy przed aferezą lub z trwającym leczeniem lekami immunosupresyjnymi, z klirensem kreatyniny <40 ml/min, bezwzględnym stężeniem limfocytów <300/μl, aktywnością aminotransferaz wątrobowych >3-krotnie przekraczającą górną granicę normy, frakcją wyrzutową serca <45% lub z czynnym ciężkim zakażeniem.

W sumie 113 pacjentów poddano leukaferizie; dla wszystkich pacjentów wytworzono produkt CARVYKTI.

Mediana czasu od dnia po otrzymaniu materiału do leukaferazy w miejscu wytwarzania do dopuszczenia produktu leczniczego do infuzji wynosiła 29 dni (zakres: 23 do 64 dni), a mediana czasu od wstępnej leukaferazy do infuzji CARVYKTI wynosiła 47 dni (zakres: 41 do 167 dni).

Po leukaferizie, a przed podaniem CARVYKTI, 73 z 97 pacjentów (75%) otrzymało terapię pomostową. Najczęściej stosowanymi lekami jako terapię pomostową ( $\geq 20\%$  pacjentów) były: deksametazon: 62 pacjentów (63,9%), bortezomib: 26 pacjentów (26,8%), cyklofosfamid: 22 pacjentów (22,7%) i pomalidomid: 21 pacjentów (21,6%).

CARVYKTI podawano w postaci pojedynczego wlewu dożylnego 5 do 7 dni po rozpoczęciu chemioterapii limfodeplecyjnej (cyklofosfamid 300 mg/m<sup>2</sup> dożylnie codziennie i fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> dożylnie codziennie przez 3 dni). Dziewięćdziesięciu siedmiu pacjentów otrzymało produkt CARVYKTI z medianą dawki  $0,71 \times 10^6$  CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T/kg (zakres: 0,51 do  $0,95 \times 10^6$  komórek/kg). Wszyscy pacjenci byli hospitalizowani podczas infuzji CARVYKTI i przez co najmniej 10 dni po niej. Szesnastu pacjentów nie otrzymało produktu CARVYKTI (n=12 po leukaferizie i n=4 po leczeniu limfodeplecyjnym) z powodu wycofania się pacjenta (n=5), progresji choroby (n=2) lub zgonu (n=9).

**Tabela 6: Podsumowanie cech demograficznych i wyjściowych pacjentów**

Zestaw analiz	Wszyscy poddani leczeniu (N=97)	Wszyscy poddani leukaferizie (N=113)
<b>Wiek (lata)</b> Kategoria, n (%)		
<65	62 (64)	70 (62)
65 - 75	27 (28)	34 (30)
>75	8 (8)	9 (8)
Mediana (zakres)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)
<b>Płeć</b>		
Mężczyzna n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Kobieta n (%)	40 (41)	48 (42,5)
<b>Rasa</b>		
Indianin amerykański lub pochodzący z Alaski	1 (1)	1 (1)
azjatycka	1 (1)	1 (1)
czarna lub afroamerykańska	17 (17,5)	17 (15)
rdzenny Hawajczyk lub inny mieszkaniec wysp Pacyfiku	1 (1)	1 (1)
biała	69 (71)	83 (73,5)
różne	0	0
nie podano	8 (8)	10 (9)
<b>Liczba punktów w skali ECOG przed infuzją n (%)</b>		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
<b>Stopień zaawansowania ISS na początku badania n (%)</b>		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
<b>Klirens kreatyniny/eGFR (MDRD) (ml/min/1,73m<sup>2</sup> pc.)</b> Mediana (zakres)	88,44 (41,8; 242,9)	73,61 (36,2; 177,8)

<b>Czas od rozpoznania szpiczaka mnogiego do włączenia do badania (w latach)</b> Mediana (zakres)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
<b>Obecność plazmacytomów pozaszpikowych, n (%)</b>		
Tak	13 (13)	NA <sup>a</sup>
Nie	84 (87)	NA <sup>a</sup>
<b>Ryzyko cytogenetyczne w momencie rozpoczęcia badania n (%)</b>		
Ryzyko standardowe	68 (70)	70 (62)
Wysokie ryzyko	23 (24)	28 (25)
Del17p	19 (20)	22 (19,5)
T(4;14)	3 (3)	5 (4)
T(14;16)	2 (2)	3 (3)
Nieznane	6 (6)	15 (13)
<b>Ekspresja BCMA w guzie (%)</b> Mediana (zakres)	80 (20; 98)	80 (20; 98)
<b>Liczba linii wcześniejszych terapii szpiczaka mnogiego</b> Mediana (zakres)	6 (3; 18)	5 (3; 18)
<b>Wcześniejsze leczenie przeciwciałami PI+IMiD+anty-CD38 n (%)</b>	97 (100)	113 (100)
<b>Wcześniejsza autologiczna SCT n (%)</b>	87 (90)	99 (88)
<b>Wcześniejsza allogeniczna SCT n (%)</b>	8 (8)	8 (7)
<b>Oporność na wcześniejszą terapię w którymkolwiek punkcie n (%)</b>	97 (100)	113 (100)
<b>Oporność na PI+IMiD+przeciwciała anty-CD38 n (%)</b>	85 (88)	100 (88,5)
<b>Oporność na ostatnią linię wcześniejszej terapii n (%)</b>	96 (99)	112 (99)

ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; ISS= International Staging System; PI= inhibitor proteasomu; IMiD= lek immunomodulujący; SCT= przeszczepienie komórek macierzystych; NA= nie dotyczy.

<sup>a</sup> Plazmocyty nie były oceniane przed limfodeplecją.

Wyniki skuteczności opierały się na całkowitym odsetku odpowiedzi na leczenie określonym przez niezależny komitet oceniający przy użyciu kryteriów IMWG (patrz tabela 7).

**Tabela 7: Wyniki skuteczności w badaniu MMY2001**

Zestaw analiz	Wszyscy poddani leczeniu (N=97)	Wszyscy poddani leukaferzie (N=113)
<b>Całkowity odsetek odpowiedzi (sCRa + VGPR + PR) n (%)</b> 95% CI (%)	95 (97,9) (92,7; 99,7)	95 (84,1) (76,0; 90,3)
Rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR) <sup>a</sup> n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
Odpowiedź częściowa (PR) n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
<b>Czas trwania odpowiedzi (ang. Duration of Response, DOR) (miesiące)<sup>b</sup></b> Mediana (95% CI)	NE (28,3; NE)	-
DOR, jeśli najlepszą odpowiedzią jest sCR <sup>a</sup> (miesiące): Mediana (95% CI)	NE (28,3; NE)	-
<b>Czas do uzyskania odpowiedzi (miesiące)</b> Mediana (Zakres)	0,95 (0,9; 10,7)	-
<b>Wskaźnik ujemnego wyniku MRD n (%)<sup>c</sup></b> 95% CI (%)	56 (57,7) (47,3; 67,7)	56 (49,6) (40,0; 59,1)
Pacjenci z ujemnym wynikiem MRD i sCR n (%) <sup>c</sup> 95% CI (%)	42 (43,3) (33,3; 53,7)	42 (37,2) (28,3; 46,8)



CI= przedział ufności; MRD= minimalna choroba resztkowa; NE= nie można oszacować

Uwagi: W oparciu o medianę czasu obserwacji wynoszącą 28 miesięcy.

- <sup>a</sup> Wszystkie całkowite odpowiedzi były rygorystycznymi CR.
- <sup>b</sup> Szacowany wskaźnik DOR wynosił 60,3% (95% CI: 49,6%, 69,5%) w 24. miesiącu i 51,2% (95% CI: 39,0%, 62,1%) w 30. miesiącu.
- <sup>c</sup> Pod uwagę brane są tylko oceny MRD (próg testowania  $10^{-5}$ ) w ciągu 3 miesięcy od uzyskania CR/sCR do zgonu/progresji/kolejnej terapii (wyłączenie). Wszystkie całkowite odpowiedzi były rygorystycznymi CR. Odsetek ujemnego wyniku MRD [(%) 95% CI] u pacjentów, których można było poddać ocenie (n=61) wyniósł 91,8% (81,9%; 97,3%)

### Populacja dzieci i młodzieży

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawiania wyników badań z zastosowaniem produktu CARVYKTI we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w szpiczaku mnogim (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji na temat stosowania u dzieci i młodzieży).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu w ramach tzw. procedury „dopuszczenia warunkowego”.

Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym co najmniej raz w roku i w razie konieczności treść tej ChPL zostanie zaktualizowana.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Właściwości farmakokinetyczne produktu CARVYKTI (PK) oceniano u 97 pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących pojedynczą infuzję produktu CARVYKTI, z medianą dawki  $0,71 \times 10^6$  CAR-dodatnich żywych limfocytów T/kg (zakres:  $0,51 \times 10^6$  do  $0,95 \times 10^6$  komórek/kg).

Po pojedynczej infuzji produktu CARVYKTI wystąpiła początkowa faza ekspansji, po której nastąpił szybki spadek, a następnie wolniejszy spadek. Obserwowano jednak dużą zmienność międzyosobniczą.

**Tabela 8: Parametry farmakokinetyczne produktu CARVYKTI u pacjentów ze szpiczakiem mnogim**

Parametr	Zbiorcza statystyka	N=97
$C_{max}$ (kopie/ $\mu$ g genomowego DNA)	Średnia (SD), n	48692 (27174); 97
$t_{max}$ (doba)	Mediana (zakres), n	12,71 (8,73 – 329,77); 97
$AUC_{0-28d}$ (kopie*dobę/ $\mu$ g genomowego DNA)	Średnia (SD), n	504496 (385380); 97
$AUC_{0-ostatnie}$ (kopie*dobę/ $\mu$ g genomowego DNA)	Średnia (SD), n	1098030 (1387010); 97
$AUC_{0-6m}$ (kopie*dobę/ $\mu$ g genomowego DNA)	Średnia (SD), n	1033373 (1355394); 96
$t_{1/2}$ (doba)	Średnia (SD), n	23,5 (24,2); 42
$t_{last}$ (doba)	Mediana (zakres), n	125,90 (20,04 – 702,12); 97

Po ekspansji komórek, u wszystkich pacjentów obserwowano fazę utrzymywania się produktu CARVYKTI. W czasie analizy (n=65), mediana czasu powrotu poziomu transgenu CAR we krwi obwodowej do poziomu wyjściowego sprzed dawki wynosiła około 100 dni (zakres: 28-365 dni) po infuzji.

Wykrywalne ekspozycje na produkt CARVYKTI w szpiku kostnym wskazują na dystrybucję produktu CARVYKTI z krążenia ogólnoustrojowego do szpiku kostnego. Podobnie jak w przypadku poziomów transgenu we krwi, poziomy transgen w szpiku kostnym zmniejszały się z czasem i wykazywały dużą zmienność międzyosobniczą.

### Szczególne grupy pacjentów

Na farmakokinetykę produktu CARVYKTI ( $C_{max}$  i  $AUC_{0-28d}$ ) nie miał wpływu wiek (zakres: 43-78 lat, w tym pacjenci w wieku <65 lat (n=62; 63,9%), 65-75 lat (n=27; 27,8%) i >75 lat (n=8; 8,2%).

Podobnie, na farmakokinetykę produktu CARVYKTI ( $C_{max}$  i  $AUC_{0-28d}$ ) nie miały wpływu płeć, masa ciała i rasa.

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań produktu CARVYKTI dotyczących zaburzeń czynności nerek.  $C_{max}$  i  $AUC_{0-28d}$  produktu CARVYKTI były podobne u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ( $60 \text{ ml/min} \leq \text{klirens kreatyniny [CRCL]} < 90 \text{ ml/min}$ ) i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek ( $\text{CRCL} \geq 90 \text{ ml/min}$ ).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu CARVYKTI dotyczących zaburzeń czynności wątroby.  $C_{max}$  i  $AUC_{0-28d}$  produktu CARVYKTI były podobne u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [(bilirubina całkowita  $\leq$  górna granica normy (GGN) i aminotransferaza asparaginianowa  $>$  GGN) lub (GGN  $<$  bilirubina całkowita  $\leq 1,5$  raza GGN)] i u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

CARVYKTI zawiera zmodyfikowane ludzkie limfocyty T; w związku z tym nie istnieją reprezentatywne badania *in vitro*, modele *ex vivo* ani modele *in vivo*, które mogłyby dokładnie opisać właściwości toksykologiczne produktu przeznaczonego dla ludzi. W związku z tym nie przeprowadzono tradycyjnych badań toksykologicznych stosowanych przy opracowywaniu produktów leczniczych.

#### Rakotwórczość i mutagenność

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości.

Ryzyko mutagenyzy insercyjnej, występującej podczas wytwarzania CARVYKTI w następstwie transdukcji autologicznych ludzkich limfocytów T integrującym wektorem lentiwirusowym (LV), oceniano poprzez ocenę wzoru integracji wektora w CARVYKTI przed infuzją. Ta analiza genomowych miejsc insercyjnych została przeprowadzona na produktach CARVYKTI pochodzących z 7 próbek od 6 pacjentów ze szpiczakiem mnogim i z 3 próbek od 3 zdrowych dawców. Nie znaleziono dowodów na preferencyjną integrację w pobliżu genów budzących obawy.

#### Toksykologia reprodukcyjna

Nie przeprowadzono na zwierzętach badań produktu CARVYKTI dotyczących toksycznego wpływu na rozrodczość i rozwój.

Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających wpływ produktu CARVYKTI na płodność.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kriostor CS5 (zawiera dimetylosulfotlenek)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ze względu na brak badań dotyczących zgodności, nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

### **6.3 Okres ważności**

9 miesięcy.

Po rozmrożeniu: maksymalnie 2,5 godziny w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C). Infuzja produktu CARVYKTI musi być podana natychmiast po rozmrożeniu i zakończona w ciągu 2,5 godziny.

#### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

CARVYKTI musi być przechowywany i transportowany w atmosferze par ciekłego azotu ( $\leq -120^{\circ}\text{C}$ ) i musi pozostać zamrożony do czasu, gdy pacjent będzie gotowy do leczenia, aby zapewnić dostępność żywotnych komórek do podania pacjentowi.

Rozmrożonego produktu leczniczego nie należy wstrząsać, ponownie zamrażać ani przechowywać w lodówce.

Przechowywać worek infuzyjny w aluminiowej krio-kasecie.

Warunki przechowywania po rozmrożeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

#### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Worek infuzyjny z octanu etylenu winylu (EVA), z uszczelnioną rurką dodatkową i dwoma dostępnymi portami do wprowadzania, zawierający 30 ml (worek o pojemności 50 ml) lub 70 ml (worek o pojemności 250 ml) dyspersji komórek.

Każdy worek infuzyjny jest zapakowany w aluminiową krio-kasetę.

#### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

CARVYKTI nie powinien być napromieniowywany, ponieważ napromieniowanie mogłoby unieczynnić produkt leczniczy.

##### Środki ostrożności, które należy podjąć przed rozpoczęciem pracy z produktem leczniczym lub jego podawaniem

CARVYKTI powinien być transportowany w obrębie ośrodka w zamkniętych, odpornych na stłuczenie i szczelnych pojemnikach.

Ten produkt leczniczy zawiera ludzkie komórki krwi. Fachowi pracownicy ochrony zdrowia pracujący z produktem CARVYKTI, powinni podjąć odpowiednie środki ostrożności (noszenie rękawic, odzieży ochronnej i ochrony oczu), aby uniknąć potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych.

CARVYKTI musi pozostawać w temperaturze  $\leq -120^{\circ}\text{C}$  przez cały czas, aż do rozmrożenia zawartości worka do infuzji.

##### Przygotowanie przed podaniem

Należy skoordynować czas rozmrażania i infuzji produktu CARVYKTI; czas infuzji należy potwierdzić z wyprzedzeniem, a czas rozpoczęcia rozmrażania należy dostosować tak, aby produkt CARVYKTI był dostępny do infuzji, gdy pacjent jest gotowy. Produkt leczniczy należy podać natychmiast po rozmrożeniu, a infuzję należy zakończyć w ciągu 2,5 godziny od rozmrożenia.

- Przed przygotowaniem produktu CARVYKTI należy potwierdzić tożsamość pacjenta, sprawdzając ją z identyfikatorem pacjenta na krio-kasecie CARVYKTI i na Karcie Informacyjnej Serii. Nie należy wyjmować worka infuzyjnego CARVYKTI z krio-kasety, jeśli informacje na etykiecie identyfikacyjnej pacjenta nie odpowiadają danym pacjenta, dla którego jest przeznaczony.
- Po potwierdzeniu identyfikacji pacjenta, worek infuzyjny CARVYKTI powinien zostać wyjęty z krio-kasety.
- Przed rozmrożeniem i po rozmrożeniu worka infuzyjnego należy sprawdzić, czy nie doszło do naruszenia integralności pojemnika, np. pęknięcia lub rozerwania. Nie należy podawać leku, jeśli worek jest uszkodzony i należy w takim przypadku skontaktować się z **Janssen-Cilag International NV lub jej miejscowym przedstawicielem**.

##### *Rozmrażanie*

- Przed rozmrożeniem worek infuzyjny należy umieścić w szczelnej plastikowej torbie.

- CARVYKTI należy rozmrażać w temperaturze  $37^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ , używając łaźni wodnej lub urządzenia do rozmrażania na sucho, aż w worku infuzyjnym nie będzie widocznego lodu. Całkowity czas od rozpoczęcia rozmrażania do zakończenia rozmrażania nie powinien być dłuższy niż 15 minut.
- Worek infuzyjny należy wyjąć z zamykanej plastikowej torebki i wytrzeć do sucha. Zawartość worka infuzyjnego należy delikatnie wymieszać w celu rozproszenia grudek materiału komórkowego. Jeśli pozostają widoczne grudki komórek, zawartość worka należy nadal delikatnie mieszać. Małe grudki materiału komórkowego powinny ulec rozproszeniu po delikatnym ręcznym wymieszaniu. CARVYKTI nie może być wstępnie filtrowany do innego pojemnika, płukany, odwirowywany i (lub) ponownie zawieszany w nowym podłożu przed infuzją.
- Po rozmrożeniu produktu leczniczego nie należy ponownie zamrażać ani przechowywać w lodówce.

#### *Podanie*

- CARVYKTI jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia autologicznego.
- Przed infuzją i w okresie rekonwalescencji należy upewnić się, że tocilizumab i sprzęt ratunkowy są dostępne i mogą zostać użyte.
- Należy potwierdzić tożsamość pacjenta za pomocą identyfikatorów pacjenta znajdujących się na worku infuzyjnym CARVYKTI i na Karcie Informacyjnej Serii. Nie należy podawać produktu CARVYKTI, jeśli informacje na etykiecie identyfikacyjnej pacjenta nie odpowiadają danym pacjenta, dla którego jest przeznaczony.
- Po rozmrożeniu, całą zawartość worka CARVYKTI należy podać w infuzji dożylniej w ciągu 2,5 godziny w temperaturze pokojowej ( $20^{\circ}\text{C}$  do  $25^{\circ}\text{C}$ ), używając zestawów infuzyjnych wyposażonych w filtr liniowy. Czas trwania infuzji wynosi na ogół mniej niż 60 minut.
- NIE używać filtra usuwającego leukocyty.
- Podczas infuzji produktu CARVYKTI należy delikatnie mieszać zawartość worka w celu rozproszenia grudek komórek.
- Po zakończeniu infuzji całej zawartości worka z produktem należy przepłukać linię podającą, łącznie z filtrem liniowym, roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, aby upewnić się, że cały produkt leczniczy został podany.

#### Środki ostrożności, które należy podjąć w celu usunięcia produktu leczniczego

Niewykorzystany produkt leczniczy i wszystkie materiały, które miały kontakt z produktem CARVYKTI (odpady stałe i płynne) należy traktować i usuwać jako odpady potencjalnie zakaźne, zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałem pochodzącym od człowieka.

#### Środki jakie należy podjąć w razie przypadkowej ekspozycji

W przypadku przypadkowego narażenia należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałami pochodzenia ludzkiego. Powierzchnie robocze i materiały, które potencjalnie mogły mieć kontakt z CARVYKTI muszą być odkażone odpowiednim środkiem dezynfekcyjnym.

## **7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/22/1648/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 maja 2022

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07.12.2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>