ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 – 1 \times 10^8$ клетки инфузионна дисперсия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

CARVYKTI (цилтакабтаген автолевцел (ciltacabtagene autoleucel)) е генетично модифициран автоложен клетъчен продукт, съдържащ Т клетки, трансдуцирани *ex vivo* с помощта на репликационно некомпетентен лентивирусен вектор, кодиращ химерен антигенен рецептор (chimeric antigen receptor, CAR), който разпознава анти-В клетъчния матурационен антиген (B cell maturation antigen, BCMA), включващ две антитела с единичен домейн, свързани с 4-1BB костимулиращ домейн и CD3-зета сигнален домейн.

2.2 Качествен и количествен състав

Всеки специфичен за пациента инфузионен сак с CARVYKTI съдържа цилтакабтаген автолевцел в зависеща от партидата концентрация на автоложни Т клетки, генетично модифицирани така, че да експресират анти-BCMA химерен антигенен рецептор (CAR-положителни жизнеспособни Т клетки) (вж. точка 4.2). Лекарственият продукт е опакован в един инфузионен сак, съдържащ инфузионна клетъчна дисперсия от $3,2 \times 10^6$ до 1×10^8 CAR-положителни жизнеспособни Т клетки, суспендирани в криоконсервиращ разтвор.

Един инфузионен сак съдържа 30 ml или 70 ml инфузионна дисперсия.

Клетъчният състав и крайният клетъчен брой зависят от телесното тегло на пациента и варират при партидата за всеки пациент. Освен Т клетки, може да има клетки естествени убийци (Natural Killer, NK).

Количествената информация за лекарствения продукт, включваща общата концентрация жизнеспособни клетки, обема на дисперсията и общия брой CAR+ клетки на сак и доставената доза, е представена в информационния лист на партидата, включен в криокасетата, използвана за транспортиране на CARVYKTI.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие
Всяка доза CARVYKTI съдържа 0,05 ml диметил сулфоксид (DMSO) на ml и остатъчни количества канамицин (вж. точка 4.4).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионна дисперсия
Безцветна до бяла дисперсия с жълти и розови нюанси.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

CARVYKTI е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом, които са получили най-малко една предходна терапия, включваща имуномодулиращо средство и протеазомен инхибитор, получили са прогресия на заболяването по време на последната терапия и са рефрактерни към леналидомид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

CARVYKTI трябва да се прилага в квалифициран център за лечение.
Терапията трябва да се започва по указания и под наблюдението на медицински специалист с опит в лечението на хематологични злокачествени заболявания и обучен за прилагането и лечението на пациенти с CARVYKTI.
Преди инфузията квалифицираният център за лечение трябва да разполага с най-малко 1 доза тоцилизумаб за употреба в случай на синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS) с достъп до допълнителна доза в рамките на 8 часа от всяка предходна доза (вж. точка 4.4). В случай на извънредна ситуация, когато няма наличност на тоцилизумаб поради недостиг, описан в каталога за липсващи продукти на Европейската агенция по лекарствата, преди инфузията трябва да са на разположение подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS вместо тоцилизумаб.
Преди инфузията и по време на възстановителния период трябва да има на разположение апаратура за спешна помощ.

Дозировка

CARVYKTI е предназначен за автоложно приложение (вж. точка 4.4).

Лечението се състои от една доза за инфузия, съдържаща дисперсия на CAR-положителни жизнеспособни Т клетки в един инфузионен сак.
Таргетната доза е $0,75 \times 10^6$ CAR-положителни жизнеспособни Т клетки на kg телесно тегло (не надхвърляща 1×10^8 CAR-положителни жизнеспособни Т клетки).

Пациенти с тегло 100 kg и по-ниско: 0,5 - 1 $x10^6$ CAR-положителни жизнеспособни Т клетки на kg телесно тегло.
Пациенти с тегло над 100 kg: 0,5 - 1 $x\ 10^8$ CAR-положителни жизнеспособни Т клетки (не се базира на телесното тегло).

Вижте придружаващия информационен лист на партидата (LIS) за допълнителна информация, отнасяща се до дозата.

Мостова (bridging) терапия
Преди инфузия на CARVYKTI помислете за мостова терапия по избор на предписващия лекар за намаляване на туморния товар или стабилизиране на заболяването (вж. точка 4.4).

Предварително лечение (схема за лимфоцитно изчерпване)
Схемата за лимфоцитно изчерпване трябва да се отложи, ако някой пациент има сериозни нежелани реакции от предшестващите мостови терапии (включително клинично значима активна инфекция, сърдечна токсичност и белодробна токсичност) (вж. точка 5.1).
Наличието на CARVYKTI трябва да бъде потвърдено преди започване на схемата за лимфоцитно изчерпване.
Схема за лимфоцитно изчерпване, състояща се от циклофосфамид 300 mg/m^2 интравенозно и флударабин 30 mg/m^2 интравенозно, трябва да се прилага всеки ден в продължение на 3 дни.
Инфузията на CARVYKTI трябва да се приложи 5 до 7 дни след започване на схемата за лимфоцитно изчерпване. Ако отзвучаването на токсичността, дължаща се на схемата за лимфоцитно изчерпване, до степен 1 или по-ниска продължи повече от 14 дни, като по този

начин се забави приложението на CARVYKTI, схемата за лимфоцитно изчерпване трябва да се приложи отново след най-малко 21 дни след първата доза на първата схема за лимфоцитно изчерпване.
За измененията на дозата на циклофосфамид и флударабин вижте съответните Кратки характеристики на продукта на циклофосфамид и флударабин.

Премедикация
Следните лекарства трябва да се приложат на всички пациенти 30 до 60 минути преди инфузия на CARVYKTI:
- Антипиретик (парацетамол 650 до 1 000 mg перорално или интравенозно).
- Антихистамин (дифенхидрамин 25 до 50 mg или еквивалент перорално или интравенозно).

Профилактичната употреба на системни кортикостероиди трябва да се избягва, тъй като може да повлияе върху действието на CARVYKTI.

Специални популации
Старческа възраст
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години.

Пациенти, серопозитивни за вируса на хепатит B (HBV), вируса на хепатит C (HCV) или човешкия имунодефицитен вирус (HIV)
Понастоящем липсва опит в производството на CARVYKTI за пациенти с положителен тест за HIV, активен HBV или активен HCV. Преди вземането на клетки за производство на продукта трябва да се извърши скрининг за HBV, HCV и HIV и други инфекциозни агенти.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на CARVYKTI при деца на възраст под 18 години не са установени.
Липсват данни.

Начин на приложение
CARVYKTI е само за интравенозно приложение.

НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.

Подготовка на CARVYKTI за инфузия
Преди инфузията и по време на възстановителния период трябва да се осигури наличието на тоцилизумаб и оборудване за спешна помощ, или подходящи алтернативни мерки в случай на извънредна ситуация, когато няма наличност на тоцилизумаб поради недостиг, описан в каталога за липсващи продукти на Европейската агенция по лекарствата.

Преди инфузията трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съответства на уникалната информация за пациента върху криокасетата на CARVYKTI, инфузионния сак и в информационния лист на партидата (вж. точка 4.4).

Лекарственият продукт не трябва да се размразява, докато няма готовност за употреба. Времето за размразяване на CARVYKTI и за инфузия трябва да се координира. Времето за инфузия трябва да се потвърди предварително и времето за започване на размразяването трябва да се адаптира така, че CARVYKTI да бъде на разположение за инфузия, когато пациентът е готов. Лекарственият продукт трябва да се приложи незабавно след размразяване и инфузията трябва да се завърши в рамките на 2,5 часа от размразяването.

За подробни указания относно подготовката, приложението, предприемането на мерки в случай на случаен контакт и изхвърлянето на CARVYKTI вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
Трябва да се вземат предвид противопоказанията за химиотерапията за лимфоцитно изчерпване и поддържащата терапия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост
Трябва да се приложат изискванията за проследимост на базираните на клетки лекарствени продукти за модерна терапия. За да се осигури проследимост, името на лекарствения продукт, партидният номер и името на лекувания пациент трябва да се съхраняват за период от 30 години след датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт.

Общи положения
Автоложна употреба
CARVYKTI е предназначен само за автоложна употреба и при никакви обстоятелства не трябва да се прилага на други пациенти. CARVYKTI не трябва да се влива, ако информацията върху етикетите на продукта и информационния лист на партидата не съответстват на самоличността на пациента.

Клинична оценка преди инфузия на CARVYKTI
Инфузията на CARVYKTI трябва да се отложи, ако даден пациент има някои от следните състояния:
- клинично значима активна инфекция или възпалителни заболявания,
- нехематологична токсичност на циклофосфамид и флударабин степен ≥ 3 при схема за лимфоцитно изчерпване, с изключение на гадене, повръщане, диария или запек степен 3. Инфузията на CARVYKTI трябва да се отложи до отзвучаване на тези събития до степен ≤ 1,
- активна болест на присадката спрямо гостоприемника.

Има вероятност пациентите с активно значимо заболяване на централната нервна система (ЦНС) или с минала анамнеза за такова заболяване или пациентите с намалена бъбречна, чернодробна, белодробна или сърдечна функция да бъдат по-чувствителни към последствията от описаните по-долу нежелани реакции и да се нуждаят от специално внимание. Липсва опит с употребата на CARVYKTI при пациенти със засягане на ЦНС от миелом и други съществуващи клинично значими заболявания на ЦНС.
Ефикасността/безопасността на CARVYKTI при пациенти с предходна експозиция на други анти-BCMA лечения, са неизвестни.
Съществуват ограничени данни относно ефикасността/безопасността на CARVYKTI при повторно лекувани пациенти.

Бързо прогресиращо заболяване
Когато се обмисля лечение на пациентите с CARVYKTI, лекарите трябва да оценят въздействието на бързо прогресиращото заболяване върху способността на пациентите да получат CAR-T инфузия. Някои пациенти може да нямат полза от лечението с CARVYKTI поради потенциално повишен риск от ранна смърт, ако заболяването прогресира бързо по време на мостовата терапия.

Проследяване след инфузия
Пациентите трябва да се проследяват всеки ден в продължение на 14 дни след инфузията на CARVYKTI, а след това периодично за още 2 седмици след инфузията на CARVYKTI за признаци и симптоми на CRS, неврологични събития и други прояви на токсичност (вж. точка 4.4).
Пациентите трябва да бъдат инструктирани да останат в близост до квалифицирано лечебно заведение за най-малко 4 седмици след инфузията.

Синдром на освобождаване на цитокини
След инфузия на CARVYKTI може да се развие синдром на освобождаване на цитокини, включително летални или животозастрашаващи реакции.

Почти всички пациенти получават CRS след инфузия на CARVYKTI, като повечето от тези събития са степен 1 или степен 2 *(*вж. точка 4.8). Медианата на времето от инфузията на CARVYKTI (Ден 1) до появата на CRS е 7 дни (диапазон: 1 до 23 дни). При приблизително 83% от пациентите началото на CRS е след Ден 3 от получаване на инфузията на CARVYKTI.

В почти всички случаи продължителността на CRS варира от 1 до 18 дни (медиана на продължителността 4 дни). При осемдесет и девет % от пациентите продължителността на CRS е ≤ 7 дни.

Клиничните признаци и симптоми на CRS могат да включват, но без да се ограничават до повишена температура (със или без втрисане), студени тръпки, хипотония, хипоксия и повишени чернодробни ензими. Потенциално животозастрашаващите усложнения на CRS могат да включват сърдечна дисфункция, неврологична токсичност и хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH). Пациентите, които развият HLH, може да бъдат изложени на повишен риск от тежко кървене. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на тези събития, включително повишена температура. Рисковите фактори за тежък CRS включват висок туморен товар преди инфузията, активна инфекция и ранна поява на повишена температура или персистираща повишена температура след 24 часа симптоматично лечение.

Инфузията на CARVYKTI трябва да се отложи, ако пациентът има не отзвучали сериозни нежелани реакции от предходната терапия за лимфоцитно изчерпване или мостовата терапия (включително сърдечна токсичност и белодробна токсичност), бърза прогресия на заболяването и клинично значима активна инфекция (вж. точка 4.2). Преди инфузия на CARVYKTI трябва да се приложи подходящо профилактично и терапевтично лечение на инфекциите, като трябва да се осигури пълно отзвучаване на всяка активна инфекция. Инфекции могат да възникнат и едновременно със CRS и да повишат риска от летално събитие.

Преди инфузията трябва да се осигури наличието на поне една доза тоцилизумаб за употреба в случай на CRS. Квалифицираният център за лечение трябва да има достъп до една допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа от всяка предходна доза. В случай на извънредна ситуация, когато няма наличност на тоцилизумаб поради недостиг, описан в каталога за липсващи продукти на Европейската агенция по лекарствата, центърът на лечение трябва да има достъп до подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS вместо тоцилизумаб. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на CRS всеки ден в продължение на 14 дни след инфузията на CARVYKTI и периодично след това за още две допълнителни седмици след инфузията на CARVYKTI.

Пациентите трябва да се съветват да потърсят незабавно медицинска помощ при поява на признаци или симптоми на CRS по всяко време. При първи признаци на CRS пациентът трябва незабавно да се оцени за хоспитализация и трябва да се започне лечение с поддържащи грижи и тоцилизумаб или тоцилизумаб и кортикостероиди, както е показано в Таблица 1 по-долу.

При пациенти с тежък или не повлияващ се CRS трябва да се обмисли оценка за HLH. При пациенти с висок туморен товар преди инфузията, ранна поява на повишена температура или персистираща повишена температура след 24 часа трябва да се обмисли ранно приложение на тоцилизумаб. Употребата на миелоидни растежни фактори, особено гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF), трябва да се избягва по време на CRS. При пациенти с висок туморен товар помислете за намаляване на изходния болестен товар с мостова терапия преди инфузия на CARVYKTI (вж. точка 4.2).

Овладяване на синдрома на освобождаване на цитокини, свързан с CARVYKTI
Ако има съмнение за CRS, лекувайте според препоръките в Таблица 1. Трябва да се прилага поддържащо лечение за CRS (включващо, но без да се ограничава до антипиретици, поддържане с i.v. разтвори, вазопресори, допълнителен кислород и др.) според нуждите. Трябва да се имат предвид лабораторни изследвания за проследяване за дисеминирана вътресъдова коагулация (disseminated intravascular coagulation, DIC), проследяване на хематологичните показатели, както и на белодробната, сърдечната, бъбречната и чернодробната функция. При пациенти, които развиват високостепенен CRS и HLH, които остават тежки или животозастрашаващи след предходно приложение на тоцилизумаб и кортикостероиди, могат да се имат предвид други моноклонални антитела, таргетиращи цитокините (например, анти-IL1 и/или анти-TNFα), или терапия, насочена към намаляване и елиминиране на CAR-T клетките.

Ако се подозира съпътстваща неврологична токсичност по време на CRS, прилагайте:
- Кортикостероиди в съответствие с по-агресивната интервенция въз основа на степента на CRS и неврологичната токсичност в Таблици 1 и 2,
- Тоцилизумаб според степента на CRS в Таблица 1,
- Противогърчови лекарства в съответствие с неврологичната токсичност в Таблица 2.

Таблица 1: Указания за определяне на степента и овладяване на CRS

Степен на CRS[а]	**Тоцилизумаб[б]**	**Кортикостероиди[е]**
Степен 1 Температура ≥38 °C[в]	Може да се обмисли приложение на тоцилизумаб 8 mg/kg интравенозно (i.v.) в продължение на 1 час (да не се превишават 800 mg).	N/A
Степен 2 За овладяването на симптомите се изисква умерена намеса и те се повлияват от нея Температура ≥38 °C[с] с: Хипотония, налагаща приложението на вазопресори, и/или Хипоксия, налагаща подаване на кислород през канюла[д] или чрез „blow-by“ метод,	Прилагайте тоцилизумаб 8 mg/kg i.v. в продължение на 1 час (да не се превишават 800 mg). Повтаряйте тоцилизумаб според нуждите на всеки 8 часа, ако не се повлиява от интравенозни разтвори до 1 литър или увеличаване на допълнителния кислород.	Обмислете приложение на метилпреднизолон 1 mg/kg интравенозно (i.v.) два пъти дневно или дексаметазон (напр. 10 mg i.v. през 6 часа).
	Ако няма подобрение в рамките на 24 часа или се наблюдава бърза прогресия, повторете тоцилизумаб и увеличете дозата на дексаметазон (20 mg i.v. на всеки 6 до 12 часа). След 2 дози тоцилизумаб обмислете алтернативни антицитокинови средства.[г] Не превишавайте 3 дози тоцилизумаб в рамките на 24 часа или общо 4 дози.	
или Органна токсичност степен 2.		
Степен 3 Симптомите изискват и се повлияват от агресивна намеса. Температура ≥38 °C[в] с:	Като степен 2	Приложете метилпреднизолон 1 mg/kg i.v. два пъти дневно или дексаметазон (напр. 10 mg i.v. през 6 часа).

Хипотония, налагаща прилагането на един вазопресор със или без вазопресин, и/или Хипоксия, налагаща подаване на кислород през високо поточна канюла[д], маска, нереверсивна маска, или маска Вентури, или Органна токсичност степен 3 или трансаминаземия степен 4.	Ако няма подобрение в рамките на 24 часа или се наблюдава бърза прогресия, повторете тоцилизумаб и увеличете дозата на дексаметазон (20 mg i.v. на всеки 6 до 12 часа). Ако няма подобрение в рамките на 24 часа или се наблюдава бърза прогресия, преминете към метилпреднизолон 2 mg/kg i.v. през 12 часа. След 2 дози тоцилизумаб обмислете алтернативни антицитокинови средства.[г] Не превишавайте 3 дози тоцилизумаб в рамките на 24 часа или общо 4 дози.	
Степен 4 Животозастрашаващи симптоми. Необходимост от механична вентилация, непрекъсната вено-венозна хемодиализа (CVVHD). Температура ≥38 °C[в] с: Хипотония, налагаща приложението на няколко вазопресора (с изкл. на вазопресин), и/или, Хипоксия, налагаща подаване на кислород с положително налягане (напр. CPAP, BiPAP, интубация и механична вентилация), или органна токсичност степен 4 (с изключение на трансаминаземия).	Като степен 2	Приложете дексаметазон 20 mg i.v. през 6 часа.
	След 2 дози тоцилизумаб обмислете алтернативни антицитокинови средства[г]. Не превишавайте 3 дози тоцилизумаб в рамките на 24 часа или общо 4 дози. Ако няма подобрение в рамките на 24 часа, помислете за метилпреднизолон (1-2 g i.v., при нужда повтаряйте на всеки 24 часа; намалявайте постепенно дозата според клиничните показания) или други имуносупресори (напр. други анти-Т клетъчни терапии).	

[а] Въз основа на системата за определяне на степента на ASTCT 2019 (Lee et.al, 2019), модифицирана така, че да включва органна токсичност.

[б] За повече информация вижте кратката характеристика на продукта, съдържащ тоцилизумаб. Обмислете алтернативни мерки (вж. точки 4.2. и 4.4).

[в] Приписана на CRS. Хипотонията или хипоксията може не винаги да се съпровождат от повишена температура, тъй като тя може да се маскира от интервенции като напр. антипиретици или антицитокинова терапия (напр. тоцилизумаб или стероиди). Липсата на повишена температура не повлиява решението за лечение на CRS. В този случай лечението на CRS се ръководи от хипотонията или хипоксията и от по-тежкия симптом, който не може да се отдаде на друга причина.

[г] При неповлияващ се CRS може да се имат предвид моноклонални антитела, насочени срещу цитокините (например анти-IL1 като анакинра), въз основа на практиката на лечебното заведение.

[д] Ниско поточната назална канюла е ≤6 l/min; високо поточната назална канюла е >6 l/min.

[е] Продължете употребата на кортикостероиди, докато събитието достигне степен 1 или по-малка; намалете постепенно дозата на стероидите, ако общата експозиция е повече от 3 дни.

Неврологична токсичност

Неврологична токсичност възниква често след лечение с CARVYKTI и може да бъде летална или животозастрашаваща (вж. точка 4.8). Неврологичната токсичност включва ICANS,

двигателна и неврокогнитивна токсичност (neurocognitive toxicity, MNT) с признаци и симптоми на паркинсонизъм, синдром на Guillain-Barré, периферни невропатии и парализа на черепно-мозъчни нерви. Пациентите трябва да бъдат консултирани относно признаците и симптомите на тези прояви на неврологична токсичност, както и относно забавеното начало на някои от тези прояви на токсичност. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ за по-нататъшна оценка и лечение, ако когато и да е се появят признаци или симптоми на някоя от тези прояви на неврологична токсичност.

Синдром на невротоксичност, свързан с имунните ефекторни клетки (Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)
При пациенти, получаващи CARVYKTI, може да се появи летален или животозастрашаващ ICANS след лечение с CARVYKTI, включително преди появата на CRS, едновременно със CRS, след отзвучаване на CRS или при отсъствие на CRS. Симптомите включват афазия, забавен говор, дисграфия, енцефалопатия, потиснато ниво на съзнание и състояние на обърканост.

При пациенти с висок туморен товар трябва да се обмисли намаляване на изходния болестен товар с мостова терапия преди инфузия на CARVYKTI, което може да намали риска от развитие на неврологична токсичност (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци или симптоми на ICANS в продължение на четири седмици след инфузията. При първи признаци на ICANS пациентът трябва незабавно да се оцени за хоспитализация и да се започне поддържащо лечение както е указано в Таблица 2 по-долу. Ранното откриване и агресивното лечение на CRS или ICANS може да бъде важно за предотвратяване на появата или влошаването на неврологичната токсичност. Продължавайте да наблюдавате пациентите за признаци и симптоми на неврологична токсичност след възстановяване от CRS и/или ICANS.

Овладяване на неврологичната токсичност, свързана с CARVYKTI
При първи признаци на неврологична токсичност, включваща ICANS, трябва да се обмисли неврологична оценка. Изключете други причини за неврологичните симптоми. Осигурете интензивни грижи и поддържаща терапия за тежка или животозастрашаваща неврологична токсичност.

Ако по време на проявената неврологична токсичност се подозира съпътстващ CRS, прилагайте:
- Кортикостероиди в съответствие с по-агресивната интервенция въз основа на степента на CRS и на неврологичната токсичност в Таблици 1 и 2,
- Тоцилизумаб според степента на CRS в Таблица 1,
- Противогърчови лекарства в съответствие с неврологичната токсичност в Таблица 2.

Таблица 2: Указания за овладяване на ICANS

Степен на ICANS[а]	**Кортикостероиди**
Степен 1 ICE скор 7-9[б] или потиснато ниво на съзнание: реагира спонтанно.	Обмислете приложение на дексаметазон[в] 10 mg интравенозно на всеки 6 до 12 часа за 2 до 3 дни. Обмислете приложение на неседативни противогърчови лекарства (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчовете.
Степен 2 ICE скор-3-6[б] или потиснато ниво на съзнание: реагира на глас	Прилагайте дексаметазон[в] 10 mg интравенозно на всеки 6 часа за 2-3 дни или по-продължително при персистиращи симптоми. Обмислете постепенно намаляване на дозата на стероидите, ако общата експозиция на кортикостероиди е повече от 3 дни. Обмислете неседативни противогърчови

	лекарства (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчовете.
Степен 3 ICE скор-0-2[б] (Ако ICE скорът е 0, но пациентът реагира (напр. буден с глобална афазия) и може да се извърши оценка) или потиснато ниво на съзнание: реагира само при тактилен стимул, или гърчове, както и: • всеки клиничен гърч, фокален или генерализиран, който отзвучава бързо, или • неконвулсивни припадъци на ЕЕГ, които отзвучават с интервенция, или повишено вътречерепно налягане (ICP): фокален/локален оток при образно изследване на нервната система[г].	Прилагайте дексаметазон[в] 10 mg-20 mg интравенозно на всеки 6 часа. Ако няма подобрение след 48 часа или проявите на неврологичната токсичност се влошат, увеличете дозата на дексаметазон[в] до най-малко 20 mg интравенозно на всеки 6 часа; намалете постепенно дозата в рамките на 7 дни, ИЛИ увеличете до висока доза метилпреднизолон (1 g/ден, при нужда повтаряйте на всеки 24 часа; намалявайте постепенно дозата според клиничните показания). Обмислете приложение на неседативни противогърчови лекарства (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчовете.
Степен 4 ICE скор -0[б] (пациентът не реагира и не може да се извърши оценка на ICE) или потиснато ниво на съзнание: • пациентът не реагира или са необходими енергични или многократни тактилни стимули, за да реагира, или • ступор или кома, или гърчове, както и: • животозастрашаващ продължителен гърч (>5 min) или • многократни клинични или установени чрез ЕЕГ гърчове без връщане към изходното ниво между тях, или моторни находки[д]: • дълбока фокална моторна слабост, като напр. хемипареза или парапареза или повишено ICP/мозъчен оток с признаци/симптоми като напр.: • дифузен мозъчен оток при образно изследване на нервната система или • децеребрационна или декортикационна поза или • парализа на черепномозъчен нерв VI или • оток на папилата или	Прилагайте дексаметазон[в] 10 mg-20 mg интравенозно на всеки 6 часа. Ако няма подобрение след 24 часа или неврологичната токсичност се влоши, увеличете до висока доза метилпреднизолон (1-2 g/ден, при нужда повтаряйте на всеки 24 часа; намалявайте постепенно дозата според клиничните показания). Обмислете приложение на неседативни противогърчови лекарства (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчовете. При подозрение за повишено ICP/мозъчен оток обмислете хипервентилация и хиперосмоларна терапия. Приложете високи дози метилпреднизолон (1-2 g/ден, при нужда повтаряйте на всеки 24 часа; намалявайте постепенно дозата според клиничните показания) и обмислете консултация с невролог и/или неврохирург.

• триада на Cushing	

ЕЕГ=Електроенцефалограма; ICE= Енцефалопатия, свързана с имунните ефекторни клетки (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy)

Бележка: Степента на ICANS и лечението се определят от най-тежкото събитие (скор на ICE, ниво на съзнание, гърч, моторни находки, повишено ICP/мозъчен оток), което не може да се отдаде на друга причина.

[а] Критерии за определяне на степента на неврологична токсичност на ASTCT 2019 (Lee et.al, 2019).

[б] Ако пациентът реагира и може да се извърши оценка за енцефалопатия, свързана с имунните ефекторни клетки (ICE), оценете съгласно Таблица 3 по-долу.

[в] Всички референции за приложение на дексаметазон се отнасят за дексаметазон или еквивалент.

[г] Вътречерепният кръвоизлив със или без свързан с него оток не се счита за характеристика на невротоксичност и се изключва от класификацията на ICANS. Той може да бъде класифициран съгласно CTCAE v5.0.

[д] Степента на тремора и миоклонуса, свързани с терапии с имунни ефекторни клетки, може да бъде определена в съответствие с CTCAE v5.0, но те не влияят на степента на ICANS.

Таблица 3: Оценка за енцефалопатия, свързана с имунните ефекторни клетки (ICE)

Инструмент при енцефалопатия, свързана с имунните ефекторни клетки (ICE)[а]	
	Точки
Ориентация: ориентиран за година, месец, град, болница	4
Наименование: назовава 3 предмета (напр. сочи часовник, писалка, копче)	3
Изпълнява команди: (напр. „Покажи ми 2 пръста“ или „Затвори очи и покажи езика си“):	1
Писане: способност за писане на стандартно изречение	1
Внимание: обратно броене от 100 по десетици:	1

[а] Инструмент за образуване на ICE скор

- Скор 10: Без увреждане
- Скор 7-9: ICANS степен 1
- Скор 3-6: ICANS степен 2
- Скор 0-2: ICANS степен 3
- Скор 0: пациентът не реагира и не може да се извърши оценка за ICE: ICANS степен 4

Двигателна и неврокогнитивна токсичност с признаци и симптоми на паркинсонизъм
При клиничните изпитвания на CARVYKTI се съобщава за двигателна и неврокогнитивна токсичност с признаци и симптоми на паркинсонизъм. Наблюдаван е клъстър от симптоми с променливо начало, обхващащ повече от една симптоматична област, включително двигателни (напр. микрография, тремор, брадикинезия, ригидност, приведена стойка, провлачена походка), когнитивни (напр, загуба на памет, нарушение на вниманието, объркване) и промени на личността (напр. намалена мимика на лицето, изравнен афект, масковидно лице, апатия), често с едва доловимо начало (напр. микрография, изравнен афект), които при някои пациенти прогресират до невъзможност да работят или да се грижат за себе си. При повечето от тези пациенти е налице комбинация от два или повече фактора, като например високо туморно натоварване на изходно ниво (плазмоцити в костния мозък ≥ 80 %, серумен М-спайк ≥ 5 g/dl или свободна лека верига в серума ≥ 5 000 mg/l), предшестващ CRS степен 2 или по-висока, предшестващ ICANS и голяма експанзия и персистиране на CAR-T клетките. Лечението с леводопа/карбидопа (n=4) не е ефективно за подобряване на симптоматиката при тези пациенти.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на паркинсонизъм, чието начало може да е забавено, и да бъдат лекувани с поддържащи грижи.

Синдром на Guillain-Barré
Съобщава се за синдром на Guillain-Barré (GBS) след лечение с CARVYKTI. Съобщените симптоми включват такива, които съответстват на варианта на GBS на Miller-Fisher, двигателна слабост, нарушения на говора и полирадикулоневрит (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за GBS. Пациентите, при които се наблюдава периферна невропатия, трябва да бъдат оценени за GBS. В зависимост от тежестта на

токсичността трябва да се обмисли лечение с интравенозен имуноглобулин (IVIG) и ескалация до плазмафереза.

Периферна невропатия
При клиничните изпитвания на CARVYKTI се съобщава за поява на периферна невропатия, включително сензорна, моторна или сензомоторна.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на периферна невропатия. Трябва да се обмисли краткосрочно лечение със системни кортикостероиди в зависимост от тежестта и прогресията на признаците и симптомите.

Парализа на черепно-мозъчни нерви
При клиничните изпитвания на CARVYKTI се съобщава за поява на парализа на 7-ми, 3-ти, 5-ти и 6-ти черепно-мозъчни нерви, някои от които са двустранни, влошаване на парализата на черепно-мозъчните нерви след подобрение и поява на периферна невропатия при пациенти с парализа на черепно-мозъчните нерви.

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на парализа на черепно-мозъчните нерви. Трябва да се обмисли краткосрочно лечение със системни кортикостероиди в зависимост от тежестта и прогресията на признаците и симптомите.

Продължителни и рецидивиращи цитопении
Пациентите може да получат цитопении в продължение на няколко седмици след химиотерапия за лимфоцитно изчерпване и инфузия на CARVYKTI и трябва да се лекуват според местните ръководства. В клиничните изпитвания на CARVYKTI почти всички пациенти имат една или повече цитопенични нежелани реакции степен 3 или 4. Повечето пациенти имат медиана на времето от инфузията до първата поява на цитопения степен 3 или 4 по-малко от две седмици, като повечето пациенти се възстановяват до степен 2 или по-ниска към Ден 30 (вж. точка 4.8).

Кръвната картина трябва да се наблюдава преди и след инфузия на CARVYKTI. При тромбоцитопения трябва да се обмисли поддържащо лечение с трансфузии. Продължителната неутропения е свързана с повишен риск от инфекция. Миелоидните растежни фактори, особено GM-CSF, имат потенциал за влошаване на симптомите на CRS и не се препоръчват по време на първите 3 седмици след CARVYKTI или до отзвучаване на CRS.

Сериозни инфекции и фебрилна неутропения
Сериозни инфекции, включително животозастрашаващи или летални инфекции, възникват при пациентите след инфузия на CARVYKTI (вж. точка 4.8).
Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция преди и по време на лечение с CARVYKTI и да се лекуват по подходящ начин. Трябва да се прилагат профилактично антимикробни средства според местните ръководства. Известно е, че инфекциите усложняват протичането и лечението на съпътстващ CRS. Пациентите с клинично значима активна инфекция не трябва да започват лечение с CARVYKTI докато инфекцията не е овладяна.

В случай на фебрилна неутропения трябва да се направи оценка за инфекция и да се лекува с широкоспектърни антибиотици, i.v. разтвори и други поддържащи грижи според медицинските показания.

Пациентите, лекувани с CARVYKTI, може да са изложени на повишен риск от инфекция и тежко протичане на COVID-19 с възможен летален изход. Пациентите трябва да бъдат информирани относно значението на мерките за превенция.

Вирусна реактивация
HBV реактивация, в някои случаи водеща до фулминантен хепатит, чернодробна недостатъчност и смърт, може да възникне при пациенти, лекувани с лекарствени продукти, насочени срещу В клетките.

Понастоящем няма опит в производството на CARVYKTI за пациенти, положителни за HIV, активен HBV или активен HCV. Преди вземането на клетки за производство на продукта трябва да се направи скрининг за HBV, HCV и HIV и други инфекциозни агенти (вж. точка 4.2).

Реактивиране на вируса на John Cunningham (JC), водещо до прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), се съобщава при пациенти, лекувани с CARVYKTI, които са получавали предходно лечение с други имуносупресивни лекарства. Съобщава се и за случаи с летален изход.

Хипогамаглобулинемия
При пациенти, получаващи CARVYKTI, може да възникне хипогамаглобулинемия.

Нивата на имуноглобулините трябва да се проследяват след лечение с CARVYKTI: трябва да се прилага IVIG при IgG <400 mg/dl. Лекувайте според стандартните ръководства, включително чрез приложение на профилактика с антибиотици или антивирусни средства и проследяване за инфекция.

Имуномедииран ентероколит
Възможно е пациентите да развият имуномедииран ентероколит, който може да възникне няколко месеца след инфузията на Carvykti. Възможно е някои случаи да са рефрактерни на лечение с кортикостероиди и може да е уместно да се обмислят други терапевтични възможности. Има събития на перфорация на стомашно-чревния тракт, включително такива с летален изход.

Вторични злокачествени заболявания, включително от миелоиден и Т-клетъчен произход
Пациентите, лекувани с CARVYKTI, може да развият вторични злокачествени заболявания. След лечение на хематологични злокачествени заболявания с BCMA- или CD19-насочена терапия с CAR Т-клетки, включително CARVYKTI, е съобщено за развитие на злокачествени заболявания, свързани с Т-клетките. Злокачествени заболявания, свързани с Т-клетките, включително CAR-положителни злокачествени заболявания, са съобщавани в рамките на седмици и до няколко години след приложение на CD19- или BCMA-насочена CAR Т-клетъчна терапия. Налице са случаи с летален изход.

Пациентите трябва да се наблюдават през целия им живот за вторични злокачествени заболявания. В случай на възникване на вторично злокачествено заболяване трябва да се влезе във връзка с фирмата за докладване и получаване на указания за вземане на проби от пациента за изследване за вторично злокачествено заболяване с Т-клетъчен произход. При пациенти с HIV инфекция, свържете се с фирмата за изследване на вторични злокачествени заболявания, включително такива, които не са свързани с Т-клетките.

Миелодиспластичен синдром (myelodysplastic syndrome, MDS) и остра миелоидна левкемия (ОМЛ), включително случаи с летален изход, възникват при пациенти след инфузия на CARVYKTI (вж. точка 4.8).

Влияние върху вирусологични тестове
Поради ограничените и кратки последователности на идентична генетична информация при лентивирусния вектор, използван за създаване на CARVYKTI, и HIV, някои тестове за HIV, базирани на нуклеинова киселина (NAT), може да дадат фалшиво положителен резултат.

Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки
Пациентите, лекувани с CARVYKTI, не трябва да даряват кръв, органи, тъкани и клетки за трансплантация. Тази информация е включена в Сигналната карта на пациента, която трябва да бъде предоставена на пациента.

Свръхчувствителност
При инфузия на CARVYKTI може да възникнат алергични реакции. Сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, може да настъпят поради наличието на диметил сулфоксид (DMSO) или остатъчни количества канамицин в CARVYKTI. Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани в продължение на 2 часа след инфузията за признаци и симптоми на тежка реакция. Започнете лечение незабавно и използвайте при пациентите този подход, който съответства на тежестта на реакцията на свръхчувствителност.

Дългосрочно проследяване
Очаква се пациентите да бъдат включени и проследявани в регистър, за да се разбере по-добре дългосрочната безопасност и ефикасност на CARVYKTI.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за фармакокинетичните или фармакодинамичните лекарствени взаимодействия с CARVYKTI.

Едновременното приложение на продукти, за които е известно, че инхибират функцията на Т клетките, не е проучвано официално. Едновременното приложение на продукти, за които е известно, че стимулират функцията на Т клетките, не е изследвано и ефектите не са известни.

Някои пациенти в клиничните изпитвания с CARVYKTI се нуждаят от тоцилизумаб, кортикостероиди и анакинра за овладяване на CRS. Клетъчната експанзия и персистирането на CARVYKTI продължават след приложение на тоцилизумаб. В Проучване MMY2001 пациентите, лекувани с тоцилизумаб (n=68), имат съответно с 81% и 72% по-висока C_{max} и AUC_{0-28d} на CARVYKTI в сравнение с пациентите (n=29), които не са получавали тоцилизумаб. Пациентите, които получават кортикостероиди (n=28), имат съответно със 75% и 112% по-висока C_{max} и AUC_{0-28d} в сравнение с пациентите, които не са получавали кортикостероиди (n=69). Освен това пациентите, които са получавали анакинра (n=20), имат съответно с 41% и 72% по-висока C_{max} и AUC_{0-28d} в сравнение с пациентите, които не са получавали анакинра (n=77). В Проучване MMY3002 резултатите, свързани с тоцилизумаб и кортикостероид, съответстват на Проучване MMY2001.

Живи ваксини
Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини по време на или след лечение с CARVYKTI не е проучена. Като предпазна мярка ваксинацията с живи вирусни ваксини не се препоръчва за най-малко 6 седмици преди започване на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, по време на лечение с CARVYKTI и до имунното възстановяване след лечение с CARVYKTI.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени
Статусът по отношение на бременност при жените с детероден потенциал трябва да бъде проверен преди започване на лечение с CARVYKTI.
Няма достатъчно данни за експозицията, за да се даде препоръка относно продължителността на контрацепция след лечение с CARVYKTI.

В клиничните изпитвания на пациентките с детероден потенциал е препоръчвано да използват високо ефективен метод за контрацепция, а болните мъже с партньорки с детероден потенциал или с бременни партньорки са съветвани да използват бариерен метод за контрацепция до една година след получаване на CARVYKTI.

Вижте кратката характеристика на продукта, използван за химиотерапия за лимфоцитно изчерпване за информация относно необходимостта от контрацепция при пациенти, които получават такава химиотерапия.

Бременност
Липсват данни от употребата на CARVYKTI при бременни жени. Не са провеждани проучвания при животни за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието с CARVYKTI. Не е известно дали CARVYKTI има потенциал да се предава на фетуса и да предизвика фетална токсичност.

Поради това CARVYKTI не се препоръчва при бременни жени или жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Жените трябва да бъдат уведомени, че може да съществуват рискове за плода. Бременност след терапия с CARVYKTI трябва да се обсъди с лекуващия лекар.

Бременни жени, които са получили CARVYKTI, може да имат хипогамаглобулинемия. Трябва да се обмисли оценка на нивата на имуноглобулините при новородени от майки, лекувани с CARVYKTI.

Кърмене
Не е известно дали CARVYKTI се екскретира в кърмата. Жени, които кърмят, трябва да са уведомени за потенциалния риск за кърмачето.
След приложение на CARVYKTI решението за кърмене трябва да се обсъди с лекуващия лекар.

Фертилитет
Липсват данни за ефекта на CARVYKTI върху фертилитета. Ефектите на CARVYKTI върху фертилитета при мъже и жени не са оценени в проучвания при животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

CARVYKTI повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Поради потенциала за неврологични събития пациентите, получаващи CARVYKTI, са изложени на риск от променено или намалено ниво на съзнание или нарушена координация в 8-те седмици след инфузия на CARVYKTI (вж. точка 4.4). Пациентите трябва да се съветват да се въздържат от шофиране и практикуване на рискови професии или дейности, като напр. работа с тежки или потенциално опасни машини, по време на този начален период и в случай на нова проява на неврологичните симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност
Безопасността на CARVYKTI е оценена при 396 възрастни пациенти с мултиплен миелом, на които е приложен CARVYKTI, в три открити клинични изпитвания: Проучване MMY2001 (N=106), което включва пациенти от основната кохорта фаза 1b/2 (Съединени щати; n=97) и допълнителна кохорта (Япония; n=9), и Проучване MMY2003 фаза 2 (n=94) и Проучване MMY3002 фаза 3 (n=196). Пациентите, завършили Проучване MMY2001, MMY2003 или MMY3002, са подходящи за включване в отделно дългосрочно проучване за проследяване (MMY4002).

Най-честите нежелани реакции на CARVYKTI (≥20%) са неутропения (90%), пирексия (85%), CRS (83%), тромбоцитопения (60%), анемия (60%), мускулно-скелетна болка (40%), лимфопения (38%), умора (35%), левкопения (34%), хипотония (34%), хипогамаглобулинемия (33%), диария (32%), инфекция на горните дихателни пътища (32%), повишение на трансаминазите (26%), главоболие (25%), гадене (23%) и кашлица (22%).

Сериозни нежелани реакции са наблюдавани при 44% от пациентите; сериозни нежелани реакции, съобщени при ≥2% от пациентите, са CRS (11%), пневмония (9%), сепсис (5%), вирусна инфекция (5%), неутропения (4%), парализа на черепните нерви (4%), ICANS (4%), енцефалопатия (3%), инфекция на горните дихателни пътища (3%), бактериални инфекции (2%), гастроентерит (2%), фебрилна неутропения (2%), тромбоцитопения (2%), хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (2%), моторна дисфункция (2%), диспнея (2%), диария (2%) и бъбречна недостатъчност (2%).

Най-честите (≥5%) нехематологични нежелани реакции степен ≥ 3 са повишение на трансаминазите (11%), пневмония (11%), фебрилна неутропения (8%), сепсис (7%), пирексия (7%), повишена гама-глутамилтрансфераза (6%), хипотония (6%), бактериална инфекция (5%) и хипогамаглобулинемия (5%).

Най-честите (≥20%) хематологични отклонения степен ≥3 са неутропения (89%), тромбоцитопения (45%), анемия (44%), лимфопения (36%) и левкопения (33%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид
В Таблица 4 са обобщени нежеланите реакции, настъпили при пациенти, получили CARVYKTI.
В рамките на всеки системо-органен клас нежеланите реакции са класифицирани по честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, където е от значение, нежеланите лекарствени реакции са представени по реда на намаляваща сериозност, като е използвана следната конвенция: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 4: Нежелана реакция при пациенти с мултиплен миелом, лекувани с CARVYKTI

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция	Честота (%)	
			Всички степени	Степен ≥ 3
Инфекции и инфестации	Много чести	Бактериална инфекция[*#]	14	5
		Инфекция на горните дихателни пътища[*]	32	2
		Вирусна инфекция[*]	19	4
		Пневмония[*#]	14	11
	Чести	Сепсис[1#]	9	7
		Гастроентерит[2]	6	1
		Инфекция на пикочните пътища[3]	5	2
		Микотична инфекция[*]	3	<1
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и с неопределен характер (вкл. кисти и полипи)	Чести	Вторично злокачествено заболяване от миелоиден произход[#]	4	4
	Нечести	Вторично злокачествено заболяване от Т-клетъчен произход	1	1
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Неутропения[*]	90	89
		Тромбоцитопения	60	45
		Анемия[4]	60	44
		Левкопения	34	33
		Лимфопения	38	36
		Коагулопатия[5]	12	3
	Чести	Фебрилна неутропения	8	8
		Лимфоцитоза[6]	3	1
Нарушения на имунната	Много чести	Хипогамаглобулинемия[*]	33	5

система		Синдром на освобождаване на цитокини[#]	83	4
	Чести	Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза[#]	3	2
		Реакции, свързани с инфузията	5	0
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Хипокалциемия	16	3
		Хипофосфатемия	17	4
		Намален апетит	16	1
		Хипокалиемия	17	2
		Хипоалбуминемия	11	<1
		Хипонатриемия	10	2
		Хипомагнеземия	12	<1
		Хиперферитинемия[6]	10	2
Психични нарушения	Чести	Делир[7]	3	<1
		Промени на личността[8]	3	1
Нарушения на нервната система	Много чести	Енцефалопатия[9#]	14	3
		Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки[#]	11	2
		Моторна дисфункция[10]	13	2
		Замаяност[*]	13	1
		Главоболие	25	0
		Нарушение на съня[11]	10	1
	Чести	Афазия[12]	5	<1
		Парализа на черепно-мозъчни нерви[13]	7	1
		Пареза[14]	1	<1
		Атаксия[15]	4	<1
		Тремор[*]	5	<1
		Невротоксичност[#]	1	1
	Нечести	Периферна невропатия[16]	7	1
		Синдром на Guillain-Barre	<1	<1
Сърдечни нарушения	Много чести	Тахикардия[*]	14	1
	Чести	Сърдечни аритмии[17]	4	2
Съдови нарушения	Много чести	Хипотония[*]	34	6
		Хипертония	11	4
		Кръвоизлив[18#]	11	2
	Чести			
		Тромбоза[*]	4	1
		Синдром на пропускливост на капилярите	1	0
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Хипоксия[*]	13	4
		Диспнея[19#]	14	3
		Кашлица[*]	22	0
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария[20]	32	3
		Гадене	23	<1
		Повръщане	12	0
		Запек	15	0
	Чести	Коремна болка[*]	9	0
		Имуномедииран ентероколит		
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хипербилирубинемия	3	1

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив*	9	0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка*	40	3
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Бъбречна недостатъчност[21]	7	4
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Пирексия	85	7
		Умора*	35	4
		Студени тръпки	15	0
		Оток[22]	16	1
		Болка*	11	1
Изследвания	Много чести	Повишение на трансаминазите*	26	11
		Повишена гамаглутамилтрансфераза	10	6
	Чести	Повишен С-реактивен протеин	7	1
		Повишена алкална фосфатаза в кръвта	8	3

Нежеланите реакции са съобщени, като е използван MedDRA версия 26.1

Включва летален(ни) изход(и).

* Въз основа на групирани термини

1 Сепсис включва бактериемия, бактериален сепсис, сепсис, причинен от Candida, бактериемия, свързана с устройството, ентерококова бактериемия, ентерококов сепсис, сепсис, причинен от Haemophilus, неутропеничен сепсис, бактериемия, предизвикана от псевдомонас, сепсис, предизвикан от псевдомонас, сепсис, септичен шок, стафилококова бактериемия, стрептококов сепсис, системна инфекция, причинена от Candida и уросепсис.

2 Гастроентерит включва бактериален ентероколит, инфекциозен ентероколит, вирусен ентероколит, ентеровирусна инфекция, гастроентерит, гастроентерит, причинен от Cryptosporidium, гастроентерит, причинен от ротавирус, гастроентерит, причинен от салмонела, вирусен гастроентерит, гастроентерит, причинен от Escherichia coli, инфекция на стомашно-чревния тракт и инфекция на дебелото черво.

3 Инфекция на пикочните пътища включва цистит, инфекция на пикочните пътища, причинена от Escherichia, инфекция на пикочните пътища, бактериална инфекция на пикочните пътища и вирусна инфекция на пикочните пътища.

4 Анемия включва анемия, хипохромна анемия, желязодефицитна анемия и бледост.

5 Коагулопатия включва удължено активирано парциално тромбопластиново време, намален фибриноген в кръвта, отклонение в коагулационните тестове, удължено време на кръвосъсирване, коагулопатия, дисеминирана вътресъдова коагулация, хипофибриногенемия, повишено международно нормализирано съотношение, повишено ниво на протромбин и удължено протромбиново време.

6 Хиперферитинемия включва хиперферитинемия и повишен серумен феритин.

7 Делир включва възбуда, делир, дезориентация, еуфорично настроение, халюцинация, раздразнителност и безпокойство.

8 Промени на личността включва афективна лабилност, апатия, изравнен афект, безразличие, промяна на личността и масковидно изражение на лицето.

9 Енцефалопатия включва амнезия, брадифрения, когнитивно разстройство, състояние на объркано, потиснато ниво на съзнание, нарушение на вниманието, енцефалопатия, летаргия, увреждане на паметта, психическо увреждане, промени в психичното състояние, неинфекциозен енцефалит, психомоторно забавяне и забавен отговор на стимули.

10 Моторна дисфункция включва аграфия, брадикинезия, ригидност тип зъбчато колело, отклонения в координацията, дисграфия, птоза на клепача, екстрапирамидно разстройство, микрография, моторна дисфункция, мускулна ригидност, мускулни спазми, мускулно стягане, мускулна слабост, миоклонус, паркинсонизъм неправилна стойка и стереотипия.

11 Нарушение на съня включва хиперсомния, безсъние, нарушение на съня и сомнолентност.

12 Афазия включва афазия, дизартрия, забавена реч и нарушение на речта.

13 Парализата на черепно-мозъчни нерви включва парализа на Bell, парализа на черепно-мозъчни нерви, нарушение на лицевия нерв, лицева парализа, лицева пареза, парализа на III-ти нерв, тригеминусова парализа и парализа на VI-ти нерв.

14 Пареза включва пареза, хемипареза и парализа на перонеалния нерв.

15 Атаксия включва атаксия, нарушение на равновесието, дисметрия и нарушение на походката.

[16] Периферна невропатия включва периферна невропатия, периферна моторна невропатия, периферна сензомоторна невропатия, периферна сензорна невропатия и полиневропатия.

[17] Сърдечни аритмии включват предсърдно мъждене, предсърдно трептене, пълен атриовентрикуларен блок, атриовентрикуларен блок втора степен, надкамерна тахикардия, камерни екстрасистоли и камерна тахикардия.

[18] Кръвоизлив включва кръвоизлив на мястото на катетъра, мозъчен кръвоизлив, конюнктивален кръвоизлив, контузия, епистаксис, очна контузия, стомашно-чревен кръвоизлив, хематемеза, хематохезия, хематом, хематурия, хемофтиза, хематом на мястото на инфузия, кръвоизлив в долната част на стомашно-чревния тракт, контузия на устата, кръвоизлив след процедура, белодробен кръвоизлив, ретинален кръвоизлив, ретроперитонеален кръвоизлив, субарахноидален кръвоизлив и субдурален хематом.

[19] Диспнея включва остра дихателна недостатъчност, диспнея, диспнея при усилие, дихателна недостатъчност, тахипнея и свиркащи хрипове.

[20] Диария включва колит и диария.

[21] Бъбречна недостатъчност включва остро бъбречно увреждане, повишен креатинин в кръвта, хронична бъбречна болест, бъбречна недостатъчност и бъбречно увреждане.

[22] Оток включва оток на лицето, задържане на течности, генерализиран оток, хиперволемия, локализиран оток, оток, периферен оток, оток на небцето, периорбитален оток, периферно подуване, белодробна конгестия, белодробен оток, оток на скротума и отичане на езика.

От 196-те пациенти в Проучване MMY3002 20 пациенти със заболяване с по-висок риск са получили прогресия рано и бързо по време на мостова терапия преди инфузията CARVYKTI и са получили CARVYKTI като последваща терапия (вж. точка 5.1). При тези пациенти MNT се съобщава при един пациент (5%) и е лека (степен 1 или 2). Съобщенията за CRS са с по-висока честота на степен 3 и степен 4 (25%), включително случаи на CRS, усложнени с HLH (10%) или DIC (10%). ICANS се съобщава с по-висока честота (35%) и тежест (10%) при степен 3. Петима пациенти са починали от летални събития, свързани с CARVYKTI (2 поради кръвоизлив в контекста на HLH или DIC и 3 поради летални инфекции).

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на освобождаване на цитокини
CRS се съобщава при 83% от пациентите (n=330); 79% (n=314) от пациентите имат събития на CRS, които са степен 1 или степен 2, 4% (n=15) от пациентите имат събития на CRS степен 3 или степен 4 и <1% (n=1) от пациентите имат събитие на CRS степен 5. Деветдесет и осем процента от пациентите (n=324) се възстановяват от CRS.
Продължителността на CRS е ≤18 дни при всички освен при един пациент, при който продължителността е 97 дни, усложнен от вторична HLH с последващ летален изход. Най-честите (≥10%) признаци или симптоми, свързани с CRS, включват пирексия (82%), хипотония (28%), повишена аспартат аминотрансфераза (ASAT) (12%) и хипоксия (10%). Вижте точка 4.4 за указания за проследяване и лечение.

Неврологична токсичност
Неврологична токсичност възниква при 23% от пациентите (n=90), 6% (n=22) от пациентите имат неврологична токсичност степен 3 или степен 4, а 1% (n=3) от пациентите имат неврологична токсичност степен 5 (един случай на ICANS, един - на неврологична токсичност с продължаващ паркинсонизъм, и един - на енцефалопатия). В допълнение, единадесет пациенти са с летален изход, които са имали неврологична токсичност към момента на смъртта. Осем летални случая се дължат на инфекция (включително два смъртни случая при пациенти с налични признаци и симптоми на паркинсонизъм, както е описано по-долу) и един смъртен случай се дължи на дихателна недостатъчност, кардиореспираторен арест и интрапаренхимен кръвоизлив. Вижте точка 4.4 за указания за наблюдение и лечение.

Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (ICANS)
В сборни проучвания (n=396) ICANS възниква при 11% от пациентите (n=45), като 2% (n=8) получават ICANS степен 3 или 4, а <1% (n=1) са получили ICANS степен 5. Симптомите включват афазия, забавяне на речта, дисфагия, енцефалопатия, потиснато ниво на съзнание и състояние на обърканост. Медианата на времето от инфузията на CARVYKTI до първата поява на ICANS е 8 дни (диапазон: 2 до 15 дни, с изключение на 1 пациент с поява след 26 дни), а медианата на продължителността е 3 дни (диапазон: 1 до 29 дни, с изключение на 1 пациент с последващ летален изход след 40 дни).

Двигателна и неврокогнитивна токсичност с признаци и симптоми на паркинсонизъм
От 90 пациенти в сборните проучвания (n=396), които са получили някаква проява на невротоксичност, деветима пациенти от мъжки пол са получили неврологична токсичност с няколко признака и симптома на паркинсонизъм, различни от ICANS. Максималните степени на токсичност на паркинсонизма са: степен 1 (n=1), степен 2 (n=2), степен 3 (n=6). Медианата на времето до поява на паркинсонизъм е 38,0 дни (диапазон: 14 до 914 дни) от инфузията на CARVYKTI. Един пациент (степен 3) е починал от неврологична токсичност и наличен паркинсонизъм 247 дни след приложението на CARVYKTI, а двама пациенти (степен 2 и степен 3) с наличен паркинсонизъм са починали от инфекциозни причини 162 и 119 дни след приложението на CARVYKTI. Един пациент се възстановява (степен 3). При останалите 5 пациенти симптомите на паркинсонизъм са се задържали до 996 дни след приложението на CARVYKTI. Всичките 9 пациенти имат анамнеза за предшестващ CRS (n=1 степен 1; n=6 степен 2; n=1 степен 3; n=1 степен 4), а 6 от 9 пациенти имат предшестващ ICANS (n=5 степен 1; n=1 степен 3).

Синдром на Guillain-Barré
В сборните проучвания (n=396) при един пациент се съобщава за GBS след лечение с CARVYKTI. Въпреки че симптомите на GBS са се подобрили след лечение със стероиди и IVIG, пациентът е починал 139 дни след приложението на CARVYKTI поради енцефалопатия след гастроентерит с налични симптоми на GBS.

Периферна невропатия
В сборните проучвания (n=396) 28 пациенти са развили периферна невропатия, която се проявява като сензорна, моторна или сензомоторна невропатия. Медианата на времето на поява на симптомите е 58 дни (диапазон: 1 до 914 дни), медианата на продължителността на случаите на периферна невропатия е 142 дни (диапазон: 1 до 1062 дни), включително тези с налична невропатия. От тези 28 пациенти, 5 имат периферна невропатия степен 3 или 4 (която отзвучава при 1 пациент или без съобщено лечение, като продължава при другите 4 пациенти, включително при един пациент, който се подобрява след лечение с дексаметазон). При останалите 23 с периферна невропатия степен ≤ 2, периферната невропатия отзвучава без съобщено лечение при 7 пациенти и след лечение с дулоксетин при 3 пациенти, като продължава при другите 9 пациенти.

Парализа на черепно-мозъчни нерви
В сборните проучвания (n=396) при 27 пациенти е наблюдавана парализа на черепно-мозъчни нерви. Медианата на времето до появата на симптомите е 22 дни (диапазон: 17 до 101 дни) след инфузията на CARVYKTI, а медианата на времето до отзвучаването е 61 дни (диапазон: 1 до 443 дни) след появата на симптомите.

Продължителни и рецидивиращи цитопении
Цитопении степен 3 или 4 в Ден 1 след приложението, които не отзвучават до степен 2 или по-ниска към Ден 30 след инфузията на CARVYKTI, включват тромбоцитопения (33%), неутропения (28%), лимфопения (25%) и анемия (3%). След Ден 60 след CARVYKTI при 23%, 21%, 7% и 4% от пациентите се наблюдава съответно лимфопения, неутропения, анемия и тромбоцитопения степен 3 или 4 след първоначалното възстановяване от цитопения степен 3 или 4.

В Таблица 5 е показана честотата на цитопении степен 3 или степен 4, възникващи след приложение, които не отзвучават до степен 2 или по-ниска съответно към Ден 30 и Ден 60.

Таблица 5: Честота на продължителни и рецидивиращи цитопении след лечение с CARVYKTI (N=396)

	Степен 3/4 (%) след Ден 1 на приложението	**Първоначална степен 3/4 (%), които не се възстановяват[a] до ≤степен 2 към Ден 30**	**Първоначална степен 3/4 (%), които не се възстановяват[a] до ≤степен 2 към Ден 60**	**Поява на степен 3/4 (%) > Ден 60 (след първоначално възстановяване[a] от степен 3/4)**
Тромбоцитопения	191 (48%)	132 (33%)	76 (19%)	14 (4%)
Неутропения	381 (96%)	111 (28%)	44 (11%)	81 (21%)
Лимфопения	394 (99%)	97 (25%)	45 (11%)	91 (23%)
Анемия	184 (47%)	10 (3%)	10 (3%)	26 (7%)

[a] Лабораторният резултат с най-тежката степен на токсичност се използва за календарен ден. Дефиниция за възстановяване: трябва да има 2 последователни резултата степен ≤ 2 в различни дни при възстановителен период ≤10 дни.

Бележки: Лабораторните резултати, оценени след Ден 1 до Ден 100 за MMY2001 и MMY2003, Ден 112 за MMY3002, или началото на последващата терапия, което настъпи първо, са включени в анализа.
Тромбоцитопения: степен 3/4 – брой тромбоцити < 50 000 клетки/µl.
Неутропения: степен 3/4 - брой неутрофили < 1 000 клетки/µl.
Лимфопения: степен 3/4 - брой лимфоцити < $0,5\times10^9$ клетки/l.
Анемия: степен 3 – хемоглобин <8g/dl. Степен 4 не е дефинирана чрез лабораторни данни по NCI-CTCAE v5.
Процентите се основават на броя лекувани пациенти.

Сериозни инфекции
Инфекции възникват при 54% от пациентите (n=213); 18% от пациентите (n=73) получават инфекции степен 3 или степен 4, а летални инфекции (пневмония, причинена от COVID-19, пневмония, сепсис, колит, причинен от *Clostridium difficile*, септичен шок, бронхопулмонална аспергилоза, псевдомонален сепсис, неутропеничен сепсис и белодробен абсцес) възникват при 4% от пациентите (n=17). Най-често съобщаваните (≥ 2%) инфекции от степен 3 или по-висока са пневмония, пневмония, причинена от COVID-19, и сепсис. Фебрилна неутропения е наблюдавана при 6% от пациентите, като 2% получават сериозна фебрилна неутропения. Вижте точка 4.4 за указания за наблюдение и лечение.

Хипогамаглобулинемия
В сборните проучвания (n=396) хипогамаглобулинемия се наблюдава при 34% от пациентите, като 5% от пациентите получават хипогамаглобулинемия степен 3. Лабораторните нива на IgG спадат под 500 mg/dl след инфузията при 91% (360/396) от пациентите, лекувани с CARVYKTI. Хипогамаглобулинемия се наблюдава при 92% (364/396) от пациентите след инфузия или като нежелана реакция, или като лабораторно ниво на IgG под 500 mg/dl. Петдесет и осем процента от пациентите са получили IVIG след CARVYKTI или поради нежелана реакция, или за профилактика. Вижте точка 4.4 за указания за наблюдение и лечение.

Имуногенност
Имуногенността на CARVYKTI е оценена с помощта на валидиран метод за откриване на свързващи антитела срещу CARVYKTI преди приложението, а в множество времеви точки - след инфузията. В сборните проучвания (N=369) 23% (83/363) от пациентите с подходящи проби са положителни за анти-CAR антитела, появяващи се в хода на лечението.
Няма категорични доказателства, че наблюдаваните анти-CAR антитела повлияват кинетиката на първоначалната експанзия и персистиране, ефикасността или безопасността на CARVYKTI.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Липсват данни относно признаците или последствията от предозиране с CARVYKTI.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XL05

Механизъм на действие
CARVYKTI е генетично модифицирана автоложна Т-клетъчна имунотерапия, насочена към BCMA, която включва препрограмиране на собствените Т клетки на пациента чрез трансгенно кодиране на химерен антигенен рецептор (CAR) за откриване и елиминиране на клетките, експресиращи BCMA. BCMA се експресира предимно на повърхността на злокачествените миеломни клетки от В линия, както и на В клетки в късен стадий на съзряване и плазматични клетки. CAR протеинът на CARVYKTI включва две антитела, насочени срещу един домейн на BCMA, които придават голям афинитет срещу човешки BCMA, 4-1BB костимулиращ домейн и CD3-зета (CD3ζ) сигнален цитоплазмен домейн. След свързване с клетките, експресиращи BCMA, CAR предизвиква Т-клетъчно активиране, експанзия и елиминиране на таргетните клетки.

Фармакодинамични ефекти
Опити с едновременно култивиране *in vitro* показват, че цитотоксичността и освобождаването на цитокини, медиирани от цилтакабтаген автолевцел (интерферон-гама, [IFN-γ], тумор некротизиращ фактор алфа [TNF-α], интерлевкин [IL]-2), зависят от BCMA.

Клинична ефикасност и безопасност

CARTITUDE-1 (Проучване MMY2001)
MMY2001 е открито, многоцентрово проучване с едно рамо фаза 1b/2, оценяващо ефикасността и безопасността на CARVYKTI за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ и рефрактерен мултиплен миелом, които са получили най-малко 3 предходни линии на антимиеломни терапии, включващи протеазомен инхибитор, имуномодулиращо средство и анти-CD38 антитяло, и които имат прогресия на заболяването по време на или в рамките на 12 месеца след последната схема. Пациенти с известно активно заболяване на централната нервна система (ЦНС) или с анамнеза за значимо заболяване на ЦНС, включително мултиплен миелом на ЦНС, пациенти, лекувани преди това с други анти-BCMA лечения, алогенна трансплантация на стволови клетки до 6 месеца преди аферезата или текущо лечение с имуносупресори, креатининов клирънс < 40 ml/min, абсолютна концентрация на лимфоцити < 300/µl, чернодробни трансаминази > 3 пъти над горната граница на нормата, сърдечна фракция на изтласкване < 45% или с активна сериозна инфекция са изключени от изпитването.

Общо 113 пациенти са подложени на левкофереза; CARVYKTI е произведен за всички пациенти. Шестнадесет пациенти не са лекувани с CARVYKTI (n=12 след левкофереза и n=4 след терапия за лимфоцитно изчерпване) поради ранно оттегляне на пациента (n=5), прогресиращо заболяване (n=2) или смърт (n=9).

При 97-те лекувани пациенти медианата на времето от деня след получаване на материала от левкофереза в мястото на производство до освобождаването на лекарствения продукт за инфузия е 29 дни (диапазон: 23 до 64 дни), а медианата на времето от началната левкофереза до инфузията на CARVYKTI е 47 дни (диапазон: 41 до 167 дни).

След левкоферезата и преди приложението на CARVYKTI 73 от 97-те пациенти (75%) са получили мостова терапия. Най-често използваните средства като мостова терапия (≥20% от пациентите) включват дексаметазон 62 пациенти (63,9%), бортезомиб 26 пациенти (26,8%), циклофосфамид 22 пациенти (22,7%) и помалидомид 21 пациенти (21,6%).

CARVYKTI е прилаган като еднократна i.v. инфузия 5 до 7 дни след началото на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване (циклофосфамид 300 mg/m^2 интравенозно дневно и флударабин 30 mg/m^2 интравенозно дневно за 3 дни). Деветдесет и седем пациенти са получили CARVYKTI с медиана на дозата 0,71 × 10^6 CAR-положителни жизнеспособни Т клетки/kg (диапазон: 0,51 до 0,95 × 10^6 клетки/kg). Всички пациенти са хоспитализирани за инфузията на CARVYKTI и за най-малко 10 дни след това.

Таблица 6: Резюме на демографските данни и изходните характеристики на пациентите

Група за анализ	**Всички лекувани (N=97)**	**Всички с левкофереза (N=113)**
Възраст (години)		
Категория, n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65 – 75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Медиана (диапазон)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)
Пол		
Мъже n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Жени n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Раса		
Американски индианци или коренни жители на Аляска	1 (1)	1 (1)
Азиатци	1 (1)	1 (1)
Чернокожи или афроамериканци	17 (17.5)	17 (15)
Коренни жители на Хаваите или други тихоокеански острови	1 (1)	1 (1)
Бели	69 (71)	83 (73,5)
Разни	0	0
Не се съобщава	8 (8)	10 (9)
Скор по ECOG преди инфузията n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
Стадий по ISS на изходното ниво в проучването n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
Креатининов клирънс/eGFR (MDRD) (ml/min/1,73m^2) Медиана (диапазон)	88,44 (41,8; 242,9)	73,61 (36,2; 177,8)
Време от диагностициране на мултипления миелом до включването в проучването (години) Медиана (диапазон)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)

Наличие на екстрамедуларни плазмоцитоми, n (%)		
Да	13 (13)	NA[a]
Не	84 (87)	NA[a]
Цитогенетичен риск на изходното ниво в проучването n (%)		
Стандартен риск	68 (70)	70 (62)
Висок риск	23 (24)	28 (25)
Del17p	19 (20)	22 (19.5)
T(4;14)	3 (3)	5 (4)
T(14;16)	2 (2)	3 (3)
Неизвестен	6 (6)	15 (13)
Туморна експресия на BCMA (%) Медиана (диапазон)	80 (20; 98)	80 (20; 98)
Брой линии на предходни терапии за мултиплен миелом Медиана (диапазон)	6 (3,18)	5 (3, 18)
Предходно лечение с PI+IMiD+анти-CD38 антитела n (%)	97 (100)	113 (100)
Предходна автоложна SCT n (%)	87 (90)	99 (88)
Предходна алогенна SCT n (%)	8 (8)	8 (7)
Рефрактерен в която и да е точка към предходна терапия n (%)	97 (100)	113 (100)
Рефрактерен към PI+IMiD+анти-CD38 антитяло n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Рефрактерен към последната линия предходна терапия n (%)	96 (99)	112 (99)

ECOG= Източна кооперативна онколотична група (Eastern Cooperative Oncology Group); ISS= Международна система за стадиране (International Staging System); PI= протеазомен инхибитор; IMiD= имуномодулиращо лекарство; SCT= трансплантация на стволови клетки; NA= неприложимо.

[a] Плазмоцитомите не са оценявани преди лимфоцитното изчерпване.

Резултатите за ефикасност се основават на честотата на общ отговор според оценката на Независимата комисия за преглед на данните при прилагане на критериите на IMWG (вж. Таблица 7).

Таблица 7: Резултати за ефикасност в Проучване MMY2001

Група за анализ	**Всички лекувани (N=97)**	**Всички с левкоферeза (N=113)**
Обща честота на отговор (sCR[a] + VGPR + PR) n (%)	95 (97,9)	95 (84,1)
95% CI (%)	(92,7; 99,7)	(76,0; 90,3)
Стриктен пълен отговор (sCR)[a] n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
Много добър частичен отговор (VGPR) n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
Частичен отговор (PR) n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
Продължителност на отговора (DOR) (месеци)[б] Медиана (95% CI)	NE (28,3; NE)	-
DOR, ако най-добрият отговор е sCR[a] (месеци) Медиана (95% CI)	NE (28,3, NE)	-
Време до отговора (месеци) Медиана (диапазон)	0,95 (0,9; 10,7)	-
Честота на отрицателен MRD статус n (%)[в]	56 (57,7)	56 (49,6)
95% CI (%)	(47,3; 67,7)	(40,0; 59,1)
Пациенти с отрицателен MRD статус със sCR n (%)[в]	42 (43,3)	42 (37,2)
95% CI (%)	(33,3; 53,7)	(28,3; 46,8)

CI=доверителен интервал; MRD= минимално остатъчно заболяване; NE= не може да се оцени
Бележки: Основава се на медиана на продължителност на проследяване 28 месеца

[а] Всички пълни отговори са стриктни CRs.

[б] Изчислената степен на DOR е 60,3% (95% CI: 49,6%, 69,5%) на 24-тия месец и 51,2% (95% CI: 39,0%, 62,1%) на 30-тия месец.

[в] Взети са предвид само оценки на MRD (10^{-5} праг на изследване) в рамките на 3 месеца от достигане на CR/sCR до смърт/прогресия/последваща терапия (изключително). Всички пълни отговори са стриктни CRs. Честота на отрицателен MRD статус [(%) 95% CI] при подходящи за оценка пациенти (n=61) е 91,8% (81,9%; 97,3%)

CARTITUDE-4 (Проучване MMY3002)
MMY3002 е рандомизирано, открито, многоцентрово клинично изпитване фаза 3, оценяващо ефикасността на CARVYKTI при лечение на пациенти с рецидивирал и рефрактерен на леналидомид мултиплен миелом, които преди това са получили поне една предходна линия на терапия, включваща протеазомен инхибитор и имуномодулиращо средство. Общо 419 пациенти са рандомизирани за получаване на поредица от афереза, мостова терапия, терапия за лимфоцитно изчерпване и CARVYKTI (n=208) или стандартно лечение, което включва даратумумаб, помалидомид и дексаметазон или бортезомиб, помалидомид и дексаметазон по избор на лекаря (n=211).

От изпитването са изключени пациенти с известно активно засягане на централната нервна система или с минала анамнеза за такова, клинични признаци на менингеално засягане от мултипления миелом, анамнеза за болест на Паркинсон или друго невродегенеративно заболяване, предишна експозиция на други анти-BCMA лечения или CAR-T клетъчна терапия, насочена към каквато и да е цел, алогенна трансплантация на стволови клетки в рамките на 6 месеца преди аферезата или текущо лечение с имуносупресори или автоложна трансплантация на стволови клетки в рамките на 12 седмици преди аферезата.

От рандомизираните 419 пациенти (208 с CARVYKTI и 211 със стандартно лечение) 57% са мъже, 75% са от европеидната раса, 3% са чернокожи или афроамериканци, а 7% са испаноезични или латиноамериканци. Медианата на възрастта на пациентите е 61 години (диапазон: 28-80 години). Пациентите са получили предходни линии на терапия с медиана 2 (диапазон: 1 до 3), а 85% от пациентите са получили предходна автоложна трансплантация на стволови клетки (autologous stem cell transplantation, ASCT). Деветдесет и девет процента от пациентите са рефрактерни на последната линия на предходна терапия. Четиридесет и осем процента са рефрактерни на протеазомен инхибитор (PI), а 100 % са рефрактерни на имуномодулиращо средство.

Всички 208 пациенти, рандомизирани в рамото с CARVYKTI, са получили афереза. След аферезата и преди прилагането на CARVYKTI всичките 208 рандомизирани пациенти са получили задължителната по протокол мостова терапия (стандартно лечение). От тези 208 пациенти 12 не са лекувани с CARVYKTI поради прогресиращо заболяване (n=10) или смърт (n=2), а 20 са с прогресия преди инфузията CARVYKTI, но са успели да получат CARVYKTI като последваща терапия.

При 176-те пациенти, които са получили CARVYKTI в рамките на проучването, медианата на времето от деня след получаването на материала от афереза в мястото на производство до освобождаването на продукта за инфузия е 44 дни (диапазон: 25-127 дни), а медианата на времето от първата афереза до инфузията на CARVYKTI е 79 дни (диапазон: 45 до 246 дни).

CARVYKTI е приложен като еднократна интравенозна инфузия 5 до 7 дни след началото на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване (циклофосфамид 300 mg/m^2 интравенозно дневно и флударабин 30 mg/m^2 интравенозно дневно в продължение на 3 дни) с медиана на дозата 0,71×106 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки/kg (диапазон: 0,39 до 1,07×106 клетки/kg).

Първичната мярка за ефикасност е преживяемост без прогресия (PFS), анализирана въз основа на intent-to-treat групата за анализ. След медиана на проследяване 15,9 месеца медианата на PFS

е 11,8 месеца (95% CI: 9,7; 13,8) за рамото със стандартно лечение и NE (95% CI: 22,8; NE) за рамото с CARVYKTI (коефициент на риск: 0,26 [95% CI: 0,18; 0,38], p-стойност <0,0001). Изчислената честота на PFS след 12 месеца е 75,9% (95% CI: 69,4%; 81,1%) в рамото с CARVYKTI и 48,6 % (95% CI: 41,5%; 55,3%) в рамото със стандартно лечение. В рамото с CARVYKTI не се достига изчислената медиана на продължителност на отговора (DOR). В рамото със стандартно лечение изчислената медиана на DOR е 16,6 месеца (95% CI: 12,9; NE). След медиана на проследяване 15,9 месеца, медианата на обща преживяемост (OS) е NE (95% CI: NE, NE) за рамото на CARVYKTI и 26,7 месеца (95% CI: 22,5, NE) за рамото със стандартно лечение (коефициент на риск: 0,78 [95% CI: 0,50, 1,20]; p-стойност = 0,2551).

При 176-те пациенти, които са получили CARVYKTI като лечение в рамките на проучването, медианата на преживяемост без прогресия (PFS) не може да се оцени (95% CI: не може да се оцени, не може да се оцени), като честотата на PFS на 12 месеца е 89,7%. Честотата на общ отговор (ORR) при тези пациенти е 99,4% (95% CI: 96,9%; 100,0%). Честотата на CR/sCR е 86,4% (95% CI: 80,4%; 91,1%).

Актуализирани резултати за ефикасност в MMY3002
При втория междинен анализ, описан в протокола на Проучване MMY3002, при медиана на проследяване 33,6 месеца медианата на PFS не е достигната в рамото с CARVYKTI. Медианата на OS не е достигната в нито едно от двете рамена. При еднократна инфузия на CARVYKTI се наблюдава статистически значимо подобрение на OS при участниците, лекувани с CARVYKTI, в сравнение със стандартната терапия. Резултатите за PFS са представени в Таблица 8 и Фигура 1. Резултатите за OS са представени в Таблица 8 и Фигура 2.

Таблица 8: Резюме на резултатите за ефикасност в Проучване MMY3002 (intent-to-treat група за анализ)

	CARVYKTI (N=208)	**Стандартно лечение (N=211)**
Преживяемост без прогресия[а,б]		
Брой събития, n (%)	89 (42,8)	153 (72,5)
Медиана, месеци [95% CI][в]	NE [34,5; NE]	11,8 [9,7; 14,0]
Коефициент на риск [95% CI][г]	0,29 [0,22; 0,39]	
Пълен отговор или по-добра честота[б,д], % [95% CI]	73,1 [66,5; 79,0]	21,8 [16,4; 28,0]
p-стойност[е]	<0,0001	
Обща честота на отговор (ORR)[б,д], % [95% CI]	84.6 [79.0, 89.2]	67.3 [60.5, 73.6]
p-стойност[е]	<0,0001	
Обща честота на MRD негативност, % [95% CI]	60,6 [53,6; 67,3]	15,6 [11,0; 21,3]
p-стойност[ж]	<0,0001	
Обща преживяемост (OS)[а]		
Брой събития (%)	50 (24,0%)	83 (39,3%)
Брой цензурирани случаи(%)	158 (76,0%)	128 (60,7%)
Медиана, месеци [95% CI][в]	NE [NE, NE]	NE [37,75; NE]
Коефициент на риск [95% CI][з]	0,55 [0,39; 0,79]	
p-стойност[и]	0,0009	

Легенда: NE= не може да се оцени; CI=доверителен интервал.

Бележки : Intent-to-treat групата за анализ се състои от участници, които са рандомизирани в проучването.

[а] Втори междинен анализ (крайна дата на данните: 1 май 2024 г.), с медиана на продължителност на проследяването 33,6 месеца

[б] Според консесуса на Международната работна група по миелом (International Myeloma Working Group, IMWG), оценено чрез компютъризиран алгоритъм

[в] Изчисление по Kaplan-Meier

[г] Въз основа на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска, включващ само събития на PFS, настъпили повече от 8 седмици след рандомизирането. Коефициент на риск <1 показва предимство за рамото с CARVYKTI. За всички стратифицирани анализи стратификацията се основава на избора на изследователя (PVd или DPd), ISS стадирането (I, II, III) и броя на предходните линии (1 спрямо 2 или 3) в момента на рандомизирането.

[д] Първичен анализ (крайна дата на данните: 01 ноември 2022 г.), с медиана на продължителност на проследяването 15,9 месеца

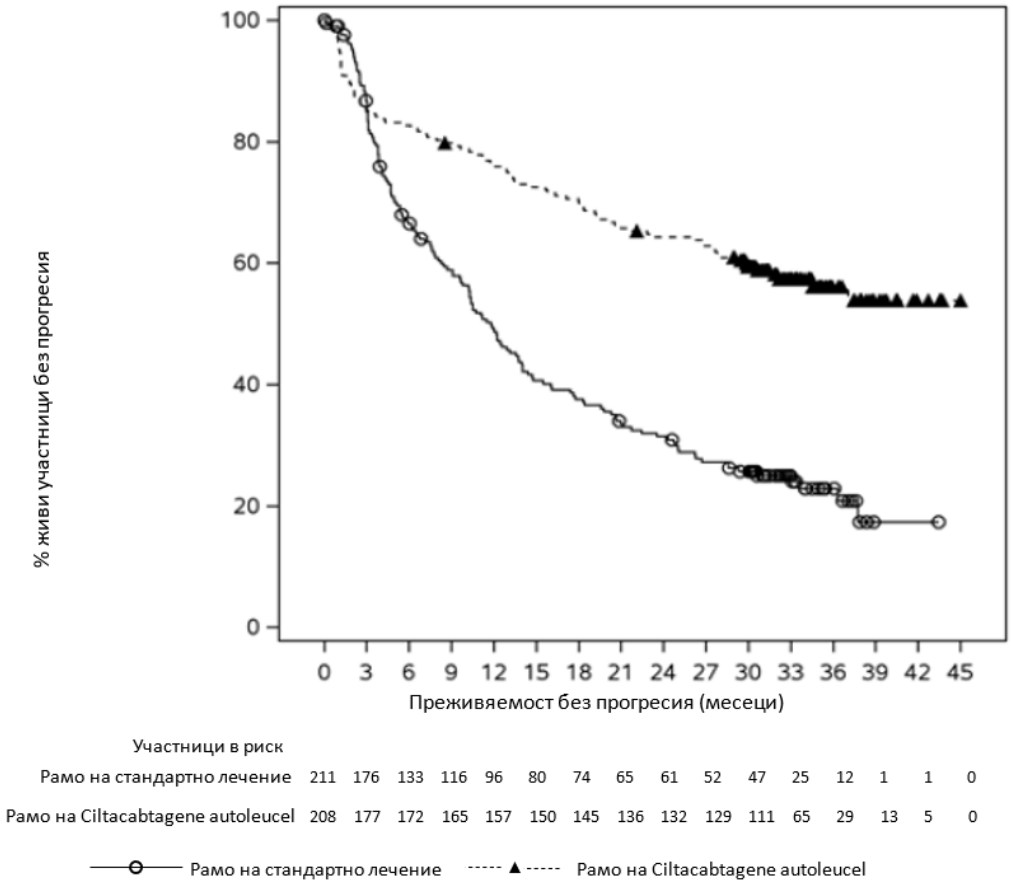
[е] Стратифициран хи-квадрат тест на Cochran-Mantel-Haenszel

[ж] Точен тест на Fisher

[з] Коефициент на риск и 95% CI от модел на Cox за пропорционалност на риска с лечението като единствена пояснителна променлива и стратифицирани по избора на изследователя (PVd или DPd), ISS стадирането (I, II, III) и броя на предходните линии (1 спрямо 2 или 3) в момента на рандомизирането. Коефициент на риск <1 показва предимство за рамото с CARVYKTI.

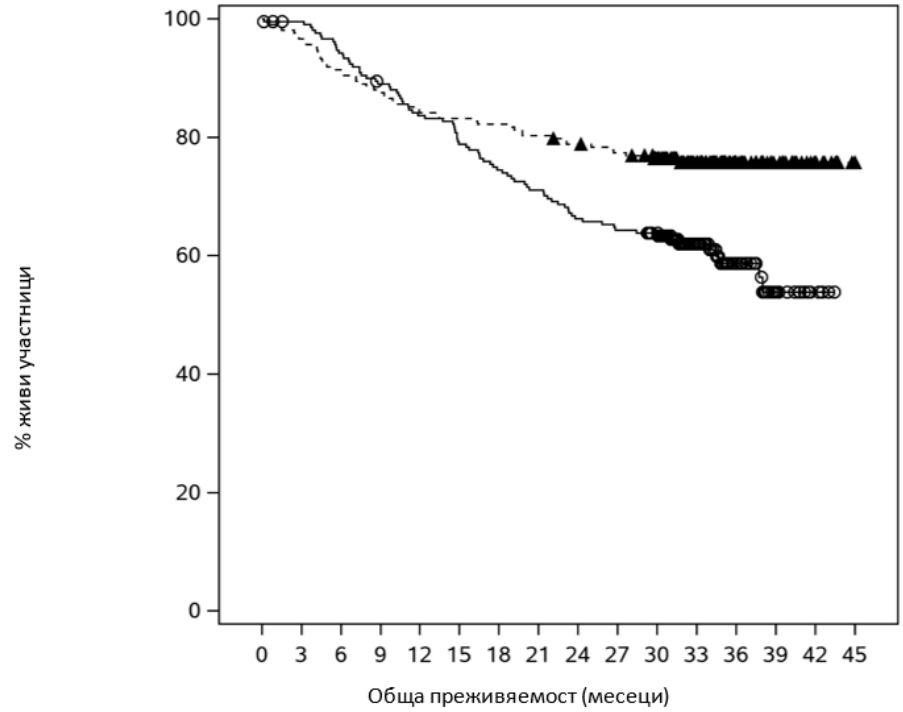
[и] p-стойността се основава на log-rank тест, стратифициран по избора на изследователя (PVd или DPd), ISS стадирането (I, II, III) и броя на предходните линии (1 спрямо 2 или 3) в момента на рандомизирането .

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за актуализираните резултати от PFS; Intent-to-Treat група за анализ (Проучване MMY3002)



Бележки: PFS въз основа на втори междинен анализ с медиана на продължителност на проследяване 33.6 месеца. Intent-to-treat групата за анализ се състои от участници, които са рандомизирани в проучването.
Легенда: Рамо на стандартно лечение = PVd или DPd; Рамо на Ciltacabtagene autoleucel = Последователност от афереза, мостова (bridging) терапия (PVd или DPd), схема на подготовка (циклофосфамид и флударабин) и инфузия с cilta-cel.
Легенда: PVd=помалидомид-бортезомиб-дексаметазон; DPd=даратумумаб-помалидомид-дексаметазон.

Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier за актуализираните резултати от общата преживяемост; Intent-to-Treat група за анализ (Проучване MMY3002)



Бележки: OS въз основа на втори междинен анализ с медиана на продължителност на проследяване 33.6 месеца. Intent-to-treat групата за анализ се състои от участници, които са рандомизирани в проучването.
Легенда: Рамо на стандартно лечение = PVd или DPd; Рамо на Ciltacabtagene autoleucel = Последователност от афереза, мостова (bridging) терапия (PVd или DPd), схема на подготовка (циклофосфамид и флударабин) и инфузия с cilta-cel.
Легенда: PVd=помалидомид-бортезомиб-дексаметазон; DPd=даратумумаб-помалидомид-дексаметазон.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с CARVYKTI във всички подгрупи на педиатричната популация при мултиплен миелом (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката (ФК) на CARVYKTI е оценена при 97 възрастни пациенти с рецидивирал или рефрактерен мултиплен миелом в Проучване MMY2001, получили еднократна инфузия на CARVYKTI с медиана на дозата 0,71 × 10^6 CAR-положителни жизнеспособни Т клетки/kg (диапазон: 0,51 × 10^6 до 0,95 × 10^6 клетки/kg).

След еднократна инфузия CARVYKTI показва начална фаза на експанзия, последвана от бързо намаляване, а след това по-бавно намаляване. Наблюдава се обаче голяма интериндивидуална вариабилност.

Таблица 9: Фармакокинетични показатели на CARVYKTI при пациенти с мултиплен миелом

Показател	Резюме на статистиката	N=97
C_{max} (копия/µg геномна ДНК)	Средно (SD), n	48692 (27174), 97
t_{max} (ден)	Медиана (диапазон), n	12,71 (8,73 – 329,77), 97
AUC_{0-28d} (копия*ден/µg геномна ДНК)	Средно (SD), n	504496 (385380), 97
AUC_{0-last} (копия*ден/µg геномна ДНК)	Средно (SD), n	1098030 (1387010), 97
AUC_{0-6m} (копия*ден/µg геномна ДНК)	Средно (SD), n	1033373 (1355394), 96
$t_{1/2}$ (ден)	Средно (SD), n	23,5 (24,2), 42
t_{last} (ден)	Медиана (диапазон), n	125,90 (20,04 – 702,12), 97

След клетъчната експанзия при всички пациенти се наблюдава фазата на персистиране на CARVYKTI. Към времето на анализа (n=65) медианата на времето за връщане на CAR трансгенните нива в периферна кръв към изходното ниво преди приложението е приблизително 100 дни (диапазон: 28-365 дни) след инфузията. ФК на CARVYKTI е оценена при 176 възрастни пациенти с рефрактерен на леналидомид мултиплен миелом в MMY3002 и като цяло съответства на резултатите от Проучване MMY2001.

Измерима експозиция на CARVYKTI в костния мозък показва разпределението му от системното кръвообращение в костния мозък. Подобно на трансгенните нива в кръвта, трансгенните нива в костния мозък намаляват с времето и показват голяма интериндивидуална вариабилност.

Специални популации
Фармакокинетиката на CARVYKTI (C_{max} и AUC_{0-28d}) не се повлиява от възрастта (диапазон: 27-78 години, включително пациенти на възраст < 65 години (n=215; 64,8%), 65-75 години (n=105; 31,6%) и > 75 години (n=12; 3,6%).

Аналогично, фармакокинетиката на CARVYKTI (C_{max} и AUC_{0-28d}) не се повлиява от пола, телесното тегло и расата.

Бъбречно увреждане
Не са провеждани проучвания при бъбречно увреждане с CARVYKTI. C_{max} и AUC_{0-28d} на CARVYKTI при пациенти с лека бъбречна дисфункция (креатининов клирънс ≤60 ml/min [CRCL] < 90 ml/min) и умерена бъбречна дисфункция (30 ml/min < креатининов клирънс ≤ 60 ml/min) са подобни на тези при пациентите с нормална бъбречна функция (CRCL ≥ 90 ml/min).

Чернодробно увреждане
Не са провеждани проучвания при чернодробно увреждане с CARVYKTI. C_{max} и AUC_{0-28d} на CARVYKTI са подобни при пациенти с лека чернодробна дисфункция [(общ билирубин ≤ горната граница на нормата (ULN) и аспартат аминотрансфераза > ULN) или (ULN < общ билирубин ≤ 1,5 пъти ULN)] и пациенти с нормална чернодробна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

CARVYKTI е съставен от генно модифицирани човешки Т клетки, поради което няма представителни *in vitro* тестове, *ex vivo* или *in vivo* модели, които могат да отразят точно токсикологичните характеристики на продукта за употреба при хора. Поради това не са провеждани традиционните токсикологични проучвания, използвани при разработването на лекарства.

Канцерогенност и мутагенност
Не са провеждани проучвания за генотоксичност или канцерогенност.

Рискът от инсерционна мутагенеза, възникващ по време на производството на CARVYKTI след трансдукция на автоложни човешки Т клетки с интегриращ лентивирусен вектор (LV), е оценена чрез оценка на интеграционния профил на вектора в CARVYKTI преди инфузията. Този геномен анализ на инсерционното място е извършен при продукти CARVYKTI от 7 проби от 6 пациенти с мултиплен миелом и от 3 проби от 3 здрави донори. Няма данни за преференциална интеграция в близост до въпросните гени.

Репродуктивна токсичност
Не са провеждани репродуктивни проучвания и проучвания за токсичност за развитието при животни с CARVYKTI.
Не са провеждани проучвания за оценка на ефектите на CARVYKTI върху фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Cryostor CS5 (съдържа диметил сулфоксид)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

9 месеца

След размразяване: максимално 2,5 часа на стайна температура (20°C до 25°C). Инфузията CARVYKTI трябва да се приложи незабавно след размразяване и да завърши в рамките на 2,5 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

CARVYKTI трябва да се съхранява и транспортира в парната фаза на течен азот (≤ -120°C) и трябва да остане замразен, докато пациентът не е готов за лечение, за да се гарантира наличието на жизнеспособни клетки за приложение на пациента.
Размразеният лекарствен продукт не трябва да се разклаща, да се замразява или да се слага в хладилник повторно.

Съхранявайте инфузионния сак в алуминиевата криокасета.
За условията на съхранение след размразяване на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Инфузионен сак от етилен винил ацетат (EVA) със запечатана допълнителна тръбичка и два спайк-порта, съдържащ 30 ml (сак от 50 ml) или 70 ml (сак от 250 ml) клетъчна дисперсия. Всеки инфузионен сак е опакован в алуминиева криокасета.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

CARVYKTI не трябва да се облъчва, тъй като облъчването би могло да инактивира лекарствения продукт.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди работа със или приложение на лекарствения продукт
CARVYKTI трябва да транспортира в рамките на лечебното заведение в затворени, нечупливи и непропускливи контейнери.

Този лекарствен продукт съдържа човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, които работят с CARVYKTI, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (да носят ръкавици, защитно облекло и защита за очите), за да избегнат потенциално предаване на инфекциозни заболявания.
CARVYKTI трябва да остане ≤ -120 °C през цялото време до размразяването на съдържанието на сака за инфузия.

Подготовка преди приложение
Трябва да се координира времето за размразяване и за инфузия на CARVYKTI. Времето за инфузия трябва да се потвърди предварително и времето за започване на размразяването трябва да се адаптира така, че CARVYKTI да бъде на разположение за инфузия, когато пациентът е готов. След размразяване лекарственият продукт трябва да се приложи незабавно и инфузията трябва да завърши в рамките на 2,5 часа.

- Преди подготовката на CARVYKTI трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съответства на идентификаторите на пациента върху криокасетата на CARVYKTI и информационния лист на партидата. Инфузионният сак с CARVYKTI не трябва да се изважда от криокасетата, ако информацията на етикета, специфична за пациента, не съвпада с предвидения пациент.
- След потвърждаване на самоличността на пациента инфузионният сак с CARVYKTI трябва да извади от криокасетата.
- Преди и след размразяване инфузионният сак трябва да се провери за евентуални нарушения на целостта, като напр. пробиване или спукване. Не прилагайте, ако сакът е повреден, и се свържете с **Janssen-Cilag International NV**.

Размразяване
- Преди размразяване инфузионният сак трябва да се сложи в пластмасова торба, която може да се затваря плътно.
- CARVYKTI трябва да се размрази на 37°C±2°C или на водна баня, или с устройство за сухо размразяване, докато престане да се вижда лед в инфузионния сак. Общото време от началото до завършването на размразяването не трябва да бъде повече от 15 минути.
- Инфузионният сак трябва да се извади от затворената пластмасова торба и да се подсуши. Съдържанието на инфузионния сак трябва внимателно да размеси, за да се разнесат струпванията на клетъчен материал. Ако останат видими клетъчни струпвания, внимателното размесване на съдържанието на сака трябва да продължи. Малките струпвания на клетъчен материал трябва да се разнесат с внимателно ръчно размесване. CARVYKTI не трябва да се филтрира предварително в друг контейнер, да се промива, да се центрофугира и/или ресуспендира в нова среда преди инфузията.
- След размразяване лекарственият продукт не трябва да се замразява или слага в хладилник повторно.

Приложение
- CARVYKTI е само за еднократно автоложно приложение.
- Преди инфузия и по време на възстановителния период осигурете наличие на тоцилизумаб и оборудване за спешна помощ.
- Потвърдете съответствието на самоличността на пациента с идентификаторите на инфузионния сак с CARVYKTI и информационния лист на партидата. Не вливайте CARVYKTI, ако информацията върху специфичния за пациента етикет не съответства на предвидения пациент.
- След размразяване цялото съдържание на сака с CARVYKTI трябва да се приложи чрез интравенозна инфузия в рамките на 2,5 часа на стайна температура (20 ˚C до 25 ˚C), като

се използва набор за инфузия с вграден филтър. Инфузията обикновено продължава по-малко от 60 минути.
- НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.
- По време на инфузията на CARVYKTI внимателно размесвайте съдържанието на сака, за да се разнесат струпванията на клетъчен материал.
- След вливане на цялото количество от сака промийте инфузионната система, включително и вградения филтър, с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се осигури доставянето на целия лекарствен продукт.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат при изхвърлянето на лекарствения продукт
Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт с CARVYKTI (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за работа с материал от човешки произход.

Предприемане на мерки в случай на случайна експозиция
При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материал от човешки произход. Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с CARVYKTI, трябва да бъдат обеззаразени с подходящ дезинфектант.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1648/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 май 2022 г.
Дата на последно подновяване: 11 март 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Legend Biotech USA, Inc.
1002 US Highway 202
Raritan, New Jersey 08869, САЩ

Janssen Pharmaceutica NV
Technologiepark-Zwijnaarde 73
9052, Ghent
Белгия

Janssen Pharmaceutica NV
Suzanne Tassierstraat 8
9052, Ghent
Белгия

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Janssen Pharmaceutica NV
Technologiepark-Zwijnaarde 73
9052, Ghent
Белгия

Janssen Pharmaceutica NV
Suzanne Tassierstraat 8
9052, Ghent
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този лекарствен продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:
- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Програма за контролирано разпространение и наличие на тоцилизумаб

За да се сведат до минимум рисковете от CRS (включително HLH) и невротоксичност (включваща ICANS и друга невротоксичност), свързани с лечението с CARVYKTI, ПРУ трябва да гарантира, че центровете, отпускащи CARVYKTI, са квалифицирани в съответствие със съгласуваната програма за контролирано разпределение чрез:

- осигуряване на незабавен достъп на място до една доза тоцилизумаб на пациент преди инфузията CARVYKTI. Центърът за лечение трябва да има достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа от всяка предходна доза. В случай на извънредна ситуация, когато няма наличност на тоцилизумаб поради недостиг, описан в каталога за липсващи продукти на Европейската агенция по лекарствата, ПРУ трябва да гарантира, че на място са налични подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS вместо тоцилизумаб.

CARVYKTI ще се доставя само на квалифицирани центрове и само ако медицинският специалист (МС), участващ в лечението на даден пациент, е завършил програмата за обучение на МС.

Програма за обучение: Преди пускането на CARVYKTI на пазара във всяка държава членка ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали с националния компетентен орган.

<u>Програма за обучение на медицински специалисти (МС)</u>

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която CARVYKTI е на пазара, на всички МС, които се очаква да предписват, отпускат и прилагат CARVYKTI, ще бъде предоставено ръководство:
- за повишаване на осведомеността за CRS (включително HLH) и невротоксичността (включваща ICANS и друга невротоксичност) и подходящото им проследяване, профилактика и лечение, включително значението на наличието на тоцилизумаб на място преди лечението на пациента.
- за улесняване на консултирането на пациента със съответната информация.
- за съобщаване на сериозните нежелани реакции, свързани с CARVYKTI.

- преди лечение на даден пациент да се осигури на място тоцилизумаб за всеки пациент; в случай на извънредна ситуация, когато няма наличност на тоцилизумаб поради недостиг, описан в каталога за липсващи продукти на Европейската агенция по лекарствата, да се осигурят на място подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS.
- риск от вторично злокачествено заболяване от Т-клетъчен и миелоиден произход.

Обучение за работа с лекарствения продукт:

ПРУ трябва да гарантира, че на всички МС и друг персонал, участващ в транспорта, съхранението, размразяването, подготовката или работата с CARVYKTI, ще бъде предоставено обучение:
- за повишаване на осведомеността за важния потенциален риск от намаляване на клетъчната жизнеспособност поради неправилно боравене или подготовка на продукта.
- за предоставяне на указания за предпазните мерки, които трябва да се предприемат преди работа или приложение на CARVYKTI (т.е. как да се проверява лекарственият продукт преди приложение, как да се размразява и как да се прилага).

Програма за обучение на пациентите

Да се информират пациентите и да им се обяснят:
- рисковете от CRS (включително HLH) и невротоксичност (включваща ICANS и друга невротоксичност), свързани с CARVYKTI, и да се повиши осведомеността за симптомите, които налагат незабавна медицинска помощ.
- необходимостта да носят винаги сигналната карта на пациента и да я показват на всеки лекуващ МС (включително при спешни случаи), така че той да може да се свърже с МС, който лекува пациента с CAR-T.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	**Срок**
За да се характеризира допълнително дългосрочната безопасност и ефикасност на CARVYKTI при показаната популация с рецидивирал или рефрактерен мултиплен миелом, ПРУ трябва да подаде резултатите от дългосрочното проучване за проследяване на участниците, лекувани преди това с цилтакабтаген автолевцел.	м. юни 2043 г.
За да се характеризира допълнително дългосрочната безопасност на CARVYKTI при показаната популация с рецидивирал или рефрактерен мултиплен миелом, ПРУ трябва да проведе и да подаде резултатите от обсервационно постмаркетингово проучване за безопасност по регистър.	м. декември 2042 г.
За да се характеризира допълнително дългосрочната безопасност на CARVYKTI при показаната популация с рецидивирал или рефрактерен мултиплен миелом, ПРУ трябва да проведе и да подаде резултатите от обсервационно постмаркетингово проучване за безопасност въз основа на данни от пациенти предимно от региона на ЕС.	м. декември 2042 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА (КРИОКАСЕТА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CARVYKTI 3,2 × 10^6 – 1 x 10^8 клетки инфузионна дисперсия
цилтакабтаген автолевцел (CAR+ жизнеспособни Т клетки)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Това лекарство съдържа клетки от човешки произход.

Автоложни човешки Т клетки, генетично модифицирани *ex vivo* с използване на лентивирусен вектор, кодиращ анти-BCMA химерен антигенен рецептор (CAR)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Cryostor CS5 (съдържа диметил сулфоксид).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия
30 ml или 70 ml клетъчна дисперсия на сак
Вижте информационния лист на партидата.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се облъчва.
Да НЕ се използва филтър за левкоцитно изчерпване.
Да не се разклаща.
Да не се съхранява в хладилник.
Идентифицирайте правилно предвидения реципиент и продукта.

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте и транспортирайте замразен ≤ -120°C в парната фаза на течен азот.
Лекарственият продукт да не се размразява до момента на приложение.
Да не се замразява повторно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали трябва да изхвърлят в съответствие с местните указания за работа с отпадъчни материали от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1648/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партида:
Име на пациента:
Дата на раждане на пациента:
Единен европейски код (SEC):
Ид. № на сака:
Ид. № на поръчката:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ИНФУЗИОНЕН САК

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

CARVYKTI 3,2 x 10^6 – 1 x 10^8 клетки инфузионна дисперсия
цилтакабтаген автолевцел (CAR+ жизнеспособни Т клетки)
Само за интравенозно приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партида:
Име на пациента:
Дата на раждане на пациента:
Единен европейски код (SEC):
Ид. № на сака:
Ид. № на поръчката:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30 ml или 70 ml клетъчна дисперсия на сак
Вижте информационния лист на партидата.

6. ДРУГО

Само за автоложна употреба.
Проверете идентификаторите на пациента.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ИНФОРМАЦИОННИЯ ЛИСТ НА ПАРТИДАТА, ВКЛЮЧЕН ВЪВ ВСЯКА ПРАТКА ЗА ЕДИН ПАЦИЕНТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CARVYKTI 3,2 x 10^6 – 1 x 10^8 клетки инфузионна дисперсия.
цилтакабтаген автолевцел (CAR+ жизнеспособни Т клетки)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Автоложни човешки Т клетки, генетично модифицирани *ex vivo* с използване на лентивирусен вектор, кодиращ анти-BCMA химерен антигенен рецептор (CAR).
Това лекарство съдържа клетки от човешки произход.

3. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ И ДОЗА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ид. № на сака:	
Тегло на пациента (kg):	
Общ обем (ml):	
Доза на продукта на сак:	

Една алуминиева криокасета, съдържаща един индивидуално опакован стерилен инфузионен сак.

Таргетната доза е 0,75 × 10^6 CAR-положителни жизнеспособни Т клетки на kg телесно тегло (не повече от 1 × 10^8 CAR-положителни жизнеспособни Т клетки).

Пациенти с тегло 100 kg и по-ниско: 0,5 - 1 x 10^6 CAR-положителни жизнеспособни Т клетки на kg телесно тегло.
Пациенти с тегло над 100 kg: 0,5 - 1 x 10^8 CAR-положителни жизнеспособни Т клетки (не се базира на телесното тегло).

4. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

5. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ЗАПАЗЕТЕ ТОЗИ ДОКУМЕНТ И ГО ДРЪЖТЕ НА РАЗПОЛОЖЕНИЕ, КОГАТО ПРИГОТВЯТЕ ИНФУЗИЯТА CARVYKTI ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ
Само за автоложна употреба.
Да не се облъчва.

Да НЕ се използва филтър за левкоцитно изчерпване.
Да не се разклаща.
Да не се съхранява в хладилник.
Идентифицирайте правилно предвидения реципиент и продукта.

6. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте и транспортирайте в замразено състояние (≤ -120°C). Съхранявайте инфузионния сак в алуминиевата криокасета, до готовност за размразяване и приложение. Преди размразяването сложете инфузионния сак в пластмасова торба, която се затваря плътно. Не отваряйте торбата, докато не се размрази. След размразяване не замразявайте повторно.

7. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ И ДРУГА СПЕЦИФИЧНА ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАРТИДАТА

Произведен от:	
Дата на производство:	
Дата на изтичане на срока на годност:	
Държава по местоназначение:	

8. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали трябва да изхвърлят в съответствие с местните указания за работа с отпадъчни материали от човешки произход.

9. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партида:	
Собствено име на пациента:	
Фамилно име на пациента:	
Дата на раждане на пациента:	
SEC:	
Ид. № на поръчката:	

10. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

11. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1648/001

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

CARVYKTI 3.2 × 10^6 – 1 × 10^8 клетки инфузионна дисперсия
цилтакабтаген автолевцел (CAR+ жизнеспособни Т клетки)
(ciltacabtagene autoleucel (CAR+ viable T cells))

▼Това лекарство подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Лекарят или медицинска сестра ще Ви дадат сигнална карта за пациента, която съдържа важна информация за безопасност по отношение на лечението с CARVYKTI. Прочетете я внимателно и спазвайте указанията в нея.
- Носете сигналната карта на пациента със себе си винаги и я показвайте на всеки лекар или медицинска сестра, които Ви преглеждат, или ако постъпите в болница.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява CARVYKTI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи CARVYKTI
3. Как се прилага CARVYKTI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява CARVYKTI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява CARVYKTI и за какво се използва

- CARVYKTI е вид лекарство, наречено „терапия с генно модифицирани клетки“, което е приготвено специално за Вас от Вашите собствени бели кръвни клетки, наречени Т клетки.
- CARVYKTI се използва за лечение на възрастни пациенти с рак на костния мозък, наречен мултиплен миелом. Лекарството се прилага, когато най-малко едно друго лечение не е подействало.

Как действа CARVYKTI
- Белите кръвни клетки, взети от Вашата кръв, са модифицирани в лаборатория, като в тях е вмъкнат ген, който им дава възможност да произвеждат протеин, наречен химерен антигенен рецептор (CAR).
- CAR може да се прикрепи към специфичен протеин на повърхността на миеломните клетки, което позволява на белите Ви кръвни клетки да разпознават и атакуват миеломните клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи CARVYKTI

Не трябва да Ви се прилага CARVYKTI
- ако сте алергични към някоя от съставките на това лекарство (изброени в точка 6).

- ако сте алергични към някоя от съставките на лекарствата, които ще Ви бъдат приложени преди лечението с CARVYKTI за намаляване на броя на белите кръвни клетки в кръвта (терапия за лимфоцитно изчерпване) (вижте също и точка 3 „Как се прилага CARVYKTI“).

Ако подозирате, че може да сте алергични, посъветвайте се с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Пациентите, лекувани с CARVYKTI, могат да развият нови видове рак. Има съобщения за пациенти, развиващи рак, започващ в кръвните клетки, след лечение с CARVYKTI и подобни лекарства. Говорете с Вашия лекар, ако забележите ново подуване на жлезите (лимфните възли) или промени в кожата, като например нови обриви или бучки.

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви се приложи CARVYKTI, ако имате:
- настоящи или минали проблеми от страна на нервната система, като напр. припадъци, инсулт, новопоявила се или влошаваща се загуба на паметта
- някакви проблеми с белите дробове, сърцето или кръвното налягане (ниско или високо)
- чернодробни или бъбречни проблеми
- признаци и симптоми на реакция на присадката срещу приемника. Това се случва, когато трансплантираните клетки атакуват Вашия организъм, като причиняват симптоми като обрив, гадене, повръщане, диария и кървави изпражнения.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, преди да Ви се приложи CARVYKTI.

Изследвания и прегледи
Преди да Ви бъде приложен CARVYKTI, Вашият лекар:
- ще провери нивото на кръвните клетки в кръвта Ви
- ще провери белите дробове, сърцето и кръвното налягане
- ще потърси признаци на инфекция - евентуална инфекция ще бъде лекувана преди да Ви се приложи CARVYKTI
- ще провери дали ракът Ви не се влошава
- ще провери за хепатит B, хепатит C или инфекция с ХИВ
- ще провери дали сте имали ваксинация през последните 6 седмици или планирате такава през следващите няколко месеца.

След лечение с CARVYKTI, Вашият лекар:
- редовно ще проверява кръвната Ви картина, тъй като броят на кръвните клетки и други кръвни компоненти може да спадне.

Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите повишена температура, студени тръпки или някакви признаци или симптоми на инфекция, ако се чувствате уморени или имате синини или кървене.

Внимавайте за сериозни нежелани реакции
Съществуват сериозни нежелани реакции, за които трябва веднага да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра и които може да налагат незабавна медицинска помощ. Вижте точка 4 „Сериозни нежелани реакции“.

Деца и юноши
CARVYKTI не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като лекарството не е проучвано в тази възрастова група и не е известно дали то е безопасно и ефективно.

Други лекарства и CARVYKTI
Преди да Ви се приложи CARVYKTI, кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.
По-конкретно, кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате:
- лекарства, които отслабват имунната система, като напр. кортикостероиди.

Тези лекарства може да повлияят ефекта на CARVYKTI.

Ваксини и CARVYKTI
Не трябва да Ви бъдат правени някои ваксини, наречени живи ваксини:
- през 6-те седмици преди да Ви бъде направен кратък курс на химиотерапия (наречен химиотерапия за лимфоцитно изчерпване) за подготовка на организма Ви за клетките в CARVYKTI.
- след лечение с CARVYKTI, докато имунната Ви система се възстановява.

Говорете с Вашия лекар, ако трябва да Ви се направят някакви ваксинации.

Бременност и кърмене
Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди да Ви се приложи това лекарство.
- Това е така, защото ефектите на CARVYKTI при бременни или жени, които кърмят, не са известни.
- CARVYKTI може да навреди на Вашето неродено дете или кърмаче.

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна след лечение с CARVYKTI, говорете незабавно с Вашия лекар.

Трябва да направите тест за бременност преди началото на лечението. CARVYKTI трябва да се прилага само ако резултатите показват, че не сте бременна.

Ако сте лекувана с CARVYKTI, трябва да обсъдите евентуалните си планове за бъдеща бременност с Вашия лекар.

Шофиране и работа с инструменти или машини
CARVYKTI може силно да повлияе способността Ви за шофиране и работа с инструменти или с машини, като предизвика нежелани реакции, които може:
- да Ви накарат да се чувствате уморени
- да имате проблеми с равновесието и координацията
- да се чувствате объркани, слаби или замаяни.

Не шофирайте и не използвайте инструменти или машини най-малко 8 седмици след прилагане на CARVYKTI и ако тези симптоми се възобновят.

CARVYKTI съдържа диметил сулфоксид (DMSO) и канамицин
Това лекарство съдържа DMSO (вещество, използвано за консервиране на замразени клетки) и може да съдържа следи от канамицин (аминогликозиден антибиотик), като и двете могат понякога да предизвикат алергични реакции. Вашият лекар ще Ви наблюдава за признаци на възможни алергични реакция.

3. Как се прилага CARVYKTI

CARVYKTI винаги ще Ви се прилага от медицински специалист в квалифициран център за лечение.

Приготвяне на CARVYKTI от Ваши собствени кръвни клетки
CARVYKTI е направен от Ваши собствени бели кръвни клетки. Ваши кръвни клетки ще се вземат, за да се приготви лекарство за Вас.
- Вашият лекар ще вземе малко кръв, като използва катетър (тръбичка), поставен във вената Ви.

- Известно количество от белите кръвни клетки се отделя от кръвта Ви, а останалата кръв се връща във вената. Този процес се нарича „левкофереза“.
- Този процес може да продължи 3 до 6 часа и може да се наложи да се повтори.
- Вашите бели кръвни клетки се изпращат в производствения център, където те се модифицират, за да се изготви CARVYKTI. Този процес отнема около 4 седмици.
- Докато се изготвя CARVYKTI, може да получавате други лекарства за лечение на мултипления миелом. Това се прави, за да не настъпи влошаване.

Лекарства, прилагани преди лечение с CARVYKTI

Няколко дни преди това - ще Ви се приложи лечение, наречено „терапия за лимфоцитно изчерпване“ за подготовка на организма Ви за получаване на CARVYKTI. Това лечение намалява броя на белите кръвни клетки в кръвта, така че броят на генетично модифицираните бели кръвни клетки в CARVYKTI да може да се увеличи, когато бъдат върнати в организма Ви.

30 до 60 минути преди това - може да Ви се приложат други лекарства. Те може да включват:
- антихистаминови лекарства за алергична реакция, като напр. дифенхидрамин
- лекарства за повишена температура, като напр. парацетамол.

Вашият лекар или медицинска сестра ще проверят внимателно дали лечението с CARVYKTI, което Ви се прилага, е от Вашите собствени бели кръвни клетки.

Как ще Ви се приложи CARVYKTI
CARVYKTI е еднократно лечение. То няма да Ви се прилага отново.

- Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви приложат CARVYKTI капково във вената. Това се нарича „интравенозна инфузия“ и тя обикновено продължава по-малко от 60 минути.

CARVYKTI е генетично модифицираната версия на Ваши бели кръвни клетки.

- Медицинският специалист, който работи с CARVYKTI, ще вземе подходящи предпазни мерки за предотвратяване на възможността за пренасяне на инфекциозни заболявания.
- Той ще спазва също и местните указания за почистване или изхвърляне на всеки материал, който е бил в контакт с CARVYKTI.

След като Ви се приложи CARVYKTI
- Планирайте да останете близо до болницата, където сте лекувани, за най-малко 4 седмици след като Ви се приложи CARVYKTI.
  - Ще бъдете наблюдавани в продължение на 14 дни, след като Ви е приложен CARVYKTI. Това е необходимо, за да може Вашият лекар да проверява дали лечението действа и да Ви лекува, ако получите някакви нежелани реакции. Ако развиете сериозни нежелани реакции, може да се наложи да останете в болницата до овладяване на нежеланите реакции и докато не стане безопасно да напуснете.
  - Ако пропуснете някое насрочено посещение, обадете се на Вашия лекар или в квалифицирания център за лечение възможно най-скоро, за да насрочите нов час.
- Ще бъдете помолени да се включите в регистър за най-малко 15 години, за да се наблюдава здравословното Ви състояние и да се разберат по-добре дългосрочните ефекти на CARVYKTI.
- Наличието на CARVYKTI в кръвта Ви може да повлияе на някои тестове за ХИВ така, че те да покажат фалшиво положителен резултат за ХИВ, въпреки че може да сте ХИВ отрицателни.
- Не дарявайте кръв, органи, тъкани или клетки за трансплантация, след като Ви е прилаган CARVYKTI.

4 Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.
CARVYKTI може да предизвика нежелани реакции, които може да бъдат сериозни или животозастрашаващи.

Сериозни нежелани реакции
Потърсете веднага медицинска помощ, ако получите някои от следните сериозни нежелани реакции, които може да бъдат тежки и фатални.

- Сериозна имунна реакция, известна като „синдром на освобождаване на цитокини“, като някои признаци включват:

  Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):
  - студени тръпки, повишена температура (38°C или по-висока),
  - ускорена сърдечна дейност, затруднено дишане,
  - ниско кръвно налягане, което може да причини замайване или световъртеж.

- Ефекти върху нервната система, симптомите на които може да възникнат дни или седмици след получаване на инфузията, като първоначално може да бъдат едва доловими. Някои от тези симптоми може да бъдат признаци на сериозна имунна реакция, наречена „синдром на невротоксичност, свързан с имунните ефекторни клетки“ (ICANS) или може да бъдат признаци и симптоми на паркинсонизъм:

  Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):
  - обърканост,
  - намалена бдителност, дезориентация, тревожност, загуба на паметта,
  - затруднен говор или неясна реч,
  - забавени движения, промени в почерка

  Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):
  - загуба на координация, засягаща движението и равновесието,
  - затруднение при четене, писане и разбиране на думите,
  - промени на личността, които може да включват неразговорчивост, загуба на интерес към ежедневни дейности и масковидно изражение на лицето

- CARVYKTI може да повиши риска от животозастрашаващи инфекции, които може да доведат до смърт.

Ако забележите някоя от споменатите нежелани реакции, потърсете веднага медицинска помощ.

Други нежелани реакции
Другите нежелани реакции са изброени по-долу. Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някоя от тези нежелани реакции.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)
- инфекция на носа, синусите или гърлото (простуда)
- бактериална инфекция
- кашлица, недостиг на въздух
- пневмония (инфекция на белите дробове)
- вирусна инфекция
- главоболие
- проблеми със съня
- болка, включително мускулна и ставна болка

- подуване, предизвикано от натрупване на течност в организма
- усещане за много силна умора
- гадене, намален апетит, запек, повръщане, диария
- проблеми с движението, включващи мускулни спазми, мускулна скованост,
- увреждане на нервите, което може да предизвика мравучкане, изтръпване, болка или загуба на усещане за болка
- ниски нива на антитела, наречени имуноглобулини, което може да доведе до инфекции
- ниско ниво на кислород в кръвта, което предизвиква недостиг на въздух, кашлица, главоболие и объркаост
- повишено кръвно налягане
- кървене, което може да бъде тежко, наречено „кръвоизлив“
- отклонения в кръвните изследвания, които показват:
  - нисък брой на белите кръвни клетки (включително неутрофили и лимфоцити),
  - ниски нива на тромбоцитите (клетки, които помагат за съсирването на кръвта) и на червените кръвни клетки
  - ниски нива на калций, натрий, калий, магнезий, фосфати в кръвта
  - ниски нива на албумин, вид протеин в кръвта
  - проблеми с кръвосъсирването
  - повишени нива на протеин, наречен феритин в кръвта
  - повишени нива на ензими в кръвта, наречени гамаглутамилтрансфераза и трансаминази

- **Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)
- нисък брой на белите кръвни клетки (неутрофили), който може да се прояви с инфекция и повишена температура,
- гастроентерит, имуномедииран ентероколит (възпаление на стомаха и червата)
- стомашна болка
- инфекция на пикочните пътища
- гъбична инфекция
- повишен брой на вид бели кръвни клетки (лимфоцити)
- тежка инфекция засягаща цялото тяло (сепсис)
- бъбречна недостатъчност
- неравномерен сърдечен ритъм
- сериозна имунна реакция, засягаща кръвните клетки - може да доведе до увеличен черен дроб и далак, наречена „хемофагоцитна лимфохистиоцитоза“
- реакция, свързана с инфузията: симптоми като дискомфорт в областта на гърдите, усещане за горещина, болка в областта на гърдите, която не е свързана със сърцето, повишена температура и зачервяване
- сериозно състояние, при което течност изтича от кръвоносните съдове в тъканите на тялото, наречено „синдром на нарушена капилярна пропускливост“
- повишени нива на ензим в кръвта, наречен „алкална фосфатаза“
- треперене на мускул
- лека слабост в мускулите, причинена от увреждане на нервите
- тежко състояние на объркаост
- изтръпване на лицето, затруднено движение на мускулите на лицето и очите
- високо ниво на билирубин в кръвта
- кръвен съсирек
- кожен обрив
- повишено ниво в кръвта на протеин, наречен С-реактивен протеин, което може да е показателно за наличие на инфекция или възпаление
- нов вид рак, започващ в кръвните клетки и засягащ клетките на костния мозък

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- мравучкане, изтръпване и болка в дланите и стъпалата, затруднено ходене, слабост на краката и/или ръцете и затруднено дишане

- Нов вид рак, започващ развитието си в определен вид бели кръвни клетки, наречени Т-клетки (вторично злокачествено заболяване от Т-клетъчен произход)

Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някоя от нежеланите реакции, изброени по-горе. Не се опитвайте да лекувате симптомите самостоятелно с други лекарства.

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg
Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява CARVYKTI

Следната информация е предназначена само за лекари.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на опаковката и инфузионния сак след „Годен до:“.
Да се съхранява замразен в парната фаза на течен азот (≤ -120°C) до размразяване за употреба.
Да не се замразява повторно.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа CARVYKTI
Активното вещество е цилтакабтаген автолевцел.

Всеки инфузионен сак CARVYKTI съдържа клетъчна дисперсия цилтакабтаген автолевцел, съдържаща 3,2 x 10^6 до 1 x 10^8 CAR-положителни жизнеспособни Т клетки, суспендирани в криоконсервиращ разтвор.
Инфузионен сак, съдържащ 30 ml или 70 ml инфузионна дисперсия.

Другите съставки са разтвор (Cryostor CS5), използван за консервиране на замразените клетки (вижте точка 2 „CARVYKTI съдържа DMSO и канамицин“).

Това лекарство съдържа генетично модифицирани човешки клетки.

Как изглежда CARVYKTI и какво съдържа опаковката
CARVYKTI е безцветна до бяла клетъчна инфузионна дисперсия с жълти и розови нюанси, 30 ml или 70 ml, която се доставя в инфузионен сак съответно от 50 ml или 250 ml, индивидуално опакован в алуминиева криокасета.

Притежател на разрешението за употреба
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Производител

Janssen Pharmaceutica NV
Suzanne Tassierstraat 8
9052, Ghent
Белгия

Janssen Pharmaceutica NV
Technologiepark-Zwijnaarde 73
9052, Ghent
Белгия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

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

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

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

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

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

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

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

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

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

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

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

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

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

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
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
JNJ-SI-safety@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

Дата на последно преразглеждане на листовката 10/2026.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: https://www.ema.europa.eu

---

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

CARVYKTI не трябва да се облъчва, тъй като облъчването би могло да инактивира лекарствения продукт.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди работа със или приложение на лекарствения продукт
CARVYKTI трябва да се транспортира в рамките на лечебното заведение в затворени, нечупливи и непропускливи контейнери.

Този лекарствен продукт съдържа човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, които работят с CARVYKTI, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (да носят ръкавици, защитно облекло и защита за очите), за да избегнат потенциално предаване на инфекциозни заболявания.
CARVYKTI трябва да остане ≤ -120°C през цялото време до размразяването на съдържанието на сака за инфузия.

Подготовка преди приложение
Трябва да се координира времето за размразяване и за инфузия на CARVYKTI. Времето за инфузия трябва да се потвърди предварително и времето за започване на размразяването трябва да се адаптира, така че CARVYKTI да бъде на разположение за инфузия, когато пациентът е готов. След размразяване лекарственият продукт трябва да се приложи незабавно и инфузията трябва да завърши в рамките на 2,5 часа.

- Преди подготовката на CARVYKTI трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съответства на идентификаторите на пациента върху криокасетата на CARVYKTI и информационния лист на партидата. Инфузионният сак с CARVYKTI не трябва да се изважда от криокасетата, ако информацията на етикета, специфична за пациента, не съвпада с предвидения пациент.
- След потвърждаване на самоличността на пациента инфузионният сак с CARVYKTI трябва да извади от криокасетата.
- Преди и след размразяване инфузионният сак трябва да се провери за евентуални нарушения на целостта, като напр. пробиване или спукване. Не прилагайте, ако сакът е повреден, и се свържете с **Janssen-Cilag International NV**.

Размразяване
- Преди размразяване инфузионният сак трябва да се сложи в пластмасова торба, която може да се затваря плътно.
- CARVYKTI трябва да се размрази на 37°C±2°C или на водна баня, или в устройство за сухо размразяване, докато престане да се вижда лед в инфузионния сак. Общото време от началото до завършването на размразяването не трябва да бъде повече от 15 минути.
- Инфузионният сак трябва да се извади от затворената пластмасова торба и да се подсуши. Съдържанието на инфузионния сак трябва внимателно да размеси, за да се разнесат струпванията на клетъчен материал. Ако останат видими клетъчни струпвания, внимателното размесване на съдържанието на сака трябва да продължи. Малките струпвания на клетъчен материал трябва да се разнесат с внимателно ръчно размесване. CARVYKTI не трябва да се филтрира предварително в друг контейнер, да се промива, да се центрофугира и/или ресуспендира в нова среда преди инфузията.
- След размразяване лекарственият продукт не трябва да се замразява или слага в хладилник повторно.

Приложение
- CARVYKTI е само за еднократно автоложно приложение.
- Преди инфузия и по време на възстановителния период осигурете наличие на тоцилизумаб и оборудване за спешна помощ. В случай на извънредна ситуация, когато няма наличност на тоцилизумаб поради недостиг, описан в каталога за липсващи продукти на Европейската агенция по лекарствата, да се осигурят на място подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS вместо тоцилизумаб.
- Потвърдете съответствието на самоличността на пациента с идентификаторите на инфузионния сак с CARVYKTI и информационния лист на партидата. Не вливайте CARVYKTI, ако информацията върху специфичния за пациента етикет не съответства на предвидения пациент.
- След размразяване цялото съдържание на сака с CARVYKTI трябва да се приложи чрез интравенозна инфузия в рамките на 2,5 часа на стайна температура (20°C до 25°C), като се използва набор за инфузия с вграден филтър. Инфузията обикновено продължава по-малко от 60 мин.

- НЕ използвайте филтър за изчерпване на левкоцити.
- По време на инфузията на CARVYKTI внимателно размесвайте съдържанието на сака, за да се разнесат струпванията на клетъчен материал.
- След вливане на цялото количество от сака промийте инфузионната система , включително и вградения филтър, с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се осигури доставянето на целия лекарствен продукт.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат при изхвърлянето на лекарствения продукт
Неизползваният лекарствен продукти и всички материали, които са били в контакт с CARVYKTI (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за работа с материал от човешки произход.

Предприемане на мерки в случай на случайна експозиция
При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материал от човешки произход. Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с CARVYKTI, трябва да бъдат обеззаразени с подходящ дезинфектант.