SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CARVYKTI 3,2 × 10^6 – 1 × 10^8 buněk infuzní disperze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Přípravek CARVYKTI (ciltakabtagen autoleucel) je geneticky modifikovaný autologní buněčný přípravek obsahující T-lymfocyty transdukované *ex vivo* za použití replikace neschopného lentivirového vektoru kódujícího chimérický antigenní receptor (CAR) proti antigenu maturace B-buněk (B-cell maturation antigen - BCMA) obsahující dvě jednodoménové protilátky spojené s kostimulační doménou 4-1BB a se signální doménou CD3-zeta.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden infuzní vak přípravku CARVYKTI specifický pro pacienta obsahuje ciltakabtagen autoleucel o koncentraci autologních T-lymfocytů geneticky modifikovaných k expresi chimérického antigenního receptoru proti BCMA (CAR-pozitivní životaschopné T-lymfocyty), která je závislá na šarži (viz bod 4.2). Léčivý přípravek je zabalen do jednoho infuzního vaku obsahujícího infuzní disperzi buněk obsahující 3,2 × 10^6 až 1 × 10^8 CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů suspendovaných v kryokonzervačním roztoku.

Infuzní vak obsahuje 30 nebo 70 ml infuzní disperze.

Buněčné složení a konečný počet buněk závisí na tělesné hmotnosti pacienta a mezi jednotlivými šaržemi pro pacienty se liší. Vedle T-lymfocytů mohou být přítomny přirozené NK buňky.

Kvantitativní informace o léčivém přípravku včetně celkové koncentrace životaschopných buněk, objemu disperze a celkového počtu CAR+ buněk v jednom vaku a dodané dávce jsou uvedeny v informačním listu šarže, který je přiložen do kryokazety používané k přepravě přípravku CARVYKTI.

Pomocná látka (pomocné látky) se známým účinkem
Jedna dávka přípravku CARVYKTI obsahuje 0,05 ml dimethylsulfoxidu (DMSO) na ml a residuální kanamycin (viz bod 4.4).
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní disperze
Bezbarvá až bílá disperze s odstíny bílé, žluté a růžové.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek CARVYKTI je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí terapii zahrnující

imunomodulátor a inhibitor proteazomu, a kteří během poslední léčby vykázali progresi onemocnění a jsou refrakterní na lenalidomid.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek CARVYKTI musí být podáván v kvalifikovaném léčebném centru.
Léčba má být zahájena pod vedením a dohledem zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s léčbou hematologických malignit a vyškoleného k podávání přípravku CARVYKTI a v léčbě pacientů tímto přípravkem.
Před podáním infuze musí mít kvalifikované léčebné centrum k dispozici nejméně 1 dávku tocilizumabu pro případ syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) a přístup k další dávce během 8 hodin po každé předchozí dávce (viz bod 4.4). Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný kvůli nedostatku zaevidovaném v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí být před podáním infuze k dispozici jiné vhodné alternativy k léčbě CRS místo tocilizumabu.
Před podáním infuze a během období zotavování musí být k dispozici vybavení pro léčbu naléhavých stavů.

Dávkování

Přípravek CARVYKTI je určen k autolognímu použití (viz bod 4.4).

Léčba sestává z jednorázové infuzní dávky obsahující disperzi CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů v jednom infuzním vaku.
Cílová dávka je 0,75 x 10^6 CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti (nepřesahující 1 × 10^8 CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů).

Pacienti s tělesnou hmotností 100 kg a méně: 0,5 - 1 x 10^6 CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti.
Pacienti s tělesnou hmotností vyšší než 100 kg: 0,5 - 1 x 10^8 CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů (bez ohledu na tělesnou hmotnost).

Další informace týkající se dávky naleznete v přiloženém informačním listu šarže (LIS).

Překlenovací léčba
Před infuzí přípravku CARVYKTI zvažte podání překlenovací léčby podle volby předepisujícího lékaře s cílem redukovat nádorovou nálož nebo stabilizovat onemocnění (viz bod 4.4).

Příprava před léčbou (lymfodepleční režim)
Lymfodepleční režim se musí odložit, pokud má pacient po předcházející překlenovací léčbě závažné nežádoucí účinky (včetně klinicky významné aktivní infekce, srdeční toxicity a plicní toxicity) (viz bod 5.1).
Před zahájením lymfodeplečního režimu musí být potvrzena dostupnost přípravku CARVYKTI.
Lymfodepleční režim, sestávající z cyklofosfamidu 300 mg/m^2 intravenózně a fludarabinu 30 mg/m^2 intravenózně, se musí podávat každý den po dobu 3 dní. Infuze přípravku CARVYKTI se musí podat 5 až 7 dní po zahájení lymfodeplečního režimu. Pokud toxicita lymfodeplečního režimu neklesne na stupeň 1 nebo méně během doby delší než 14 dní, což má za následek odložení podání přípravku CARVYKTI, musí se lymfodepleční režim podat znovu po nejméně 21 dnech od první dávky prvního lymfodeplečního režimu.
Ohledně úpravy dávky cyklofosfamidu a fludarabinu si přečtěte odpovídající souhrny údajů o přípravcích pro cyklofosfamid a fludarabin.

Premedikace
Všem pacientům se 30 až 60 minut před infuzí přípravku CARVYKTI musí podat následující předinfuzní medikace:
- antipyretikum (650 až 1 000 mg paracetamolu perorálně nebo intravenózně).

- antihistaminikum (25 až 50 mg difenhydraminu nebo jeho ekvivalentu perorálně nebo intravenózně).

Systémové kortikosteroidy se nemají profylakticky používat, protože by mohly interferovat s aktivitou přípravku CARVYKTI.

Zvláštní populace
Starší pacienti
U pacientů ve věku ≥ 65 let není úprava dávky nutná.

Pacienti séropozitivní na virus hepatitidy B (HBV), virus hepatitidy C (HCV) nebo virus lidské imunodeficience (HIV)
S výrobou přípravku CARVYKTI pro pacienty s pozitivním testem na HIV, aktivní HBV nebo aktivní HCV nejsou v současné době žádné zkušenosti. Před odběrem buněk na výrobu přípravku se musí provést screening na HBV, HCV a HIV a další infekční agens.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku CARVYKTI u dětí mladších 18 let nebyly stanoveny.
Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání
Přípravek CARVYKTI je určen pouze k intravenóznímu podání.

NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

Příprava přípravku CARVYKTI k infuzi
Před infuzí a během období zotavování musí být zaručena dostupnost tocilizumabu, nebo vhodné alternativy pro výjimečné případy, kdy tocilizumab nebude dostupný kvůli nedostatku, který je zaevidován v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, a vybavení pro léčbu naléhavých stavů.

Před podáním infuze musí být potvrzeno, že totožnost pacienta odpovídá identifikačním údajům pacienta uvedeným na kryokazetě s přípravkem CARVYKTI, infuzním vaku a na informačním listu šarže (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek se nesmí rozmrazit, dokud nebude možné jej použít. Načasování rozmrazení přípravku CARVYKTI a infuze se má zkoordinovat; čas infuze je třeba potvrdit předem a čas zahájení rozmrazování se musí upravit tak, aby byl přípravek CARVYKTI k dispozici pro infuzi, až bude pacient připravený. Léčivý přípravek se má podat ihned po rozmrazení a infuze se má dokončit do 2,5 hodiny po rozmrazení.

Podrobný návod k přípravě, podání, opatřením, která je třeba učinit při náhodné expozici a k likvidaci přípravku CARVYKTI je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Je třeba zvážit kontraindikace lymfodepleční chemoterapie a podpůrné léčby.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost
Musí být splněny požadavky na sledovatelnost buněčných léčivých přípravků pro moderní terapie. Aby byla zajištěna sledovatelnost, musí být po dobu 30 let po uplynutí doby použitelnosti léčivého přípravku uchováván záznam s názvem léčivého přípravku, číslem šarže a jménem léčeného pacienta.

Obecná doporučení

Autologní podání

Přípravek CARVYKTI je určen výhradně k autolognímu podání a za žádných okolností se nesmí podat jiným pacientům. Přípravek CARVYKTI se nesmí podat, pokud se informace na štítcích přípravku a informačním listu šarže neshodují s identitou pacienta.

Klinické vyšetření před infuzí přípravku CARVYKTI

Infuze přípravku CARVYKTI se musí odložit, pokud má pacient některý z následujících stavů:

- klinicky významná aktivní infekce nebo zánětlivé poruchy,
- nehematologická toxicita lymfodeplečního režimu spočívajícího v podávání cyklofosfamidu a fludarabinu stupně ≥ 3, kromě nauzey, zvracení, průjmu nebo zácpy stupně 3. Infuze přípravku CARVYKTI se musí odložit, dokud se tyto příhody neupraví na stupeň ≤ 1,
- aktivní reakce štěpu proti hostiteli.

U pacientů s aktivním významným onemocněním centrálního nervového systému (CNS) nebo s neadekvátní funkcí ledvin, jater, plic nebo srdce nebo s takovými stavy v anamnéze je vyšší pravděpodobnost, že budou zranitelnější z pohledu následků níže popsaných nežádoucích účinků a tito pacienti vyžadují zvláštní pozornost. S použitím přípravku CARVYKTI u pacientů s postižením CNS myelomem nebo jiným stávajícím klinicky relevantním onemocněním CNS nejsou žádné zkušenosti.
Účinnost/bezpečnost přípravku CARVYKTI u pacientů dříve léčených jinými anti-BCMA terapiemi není známa.
O účinnosti/bezpečnosti přípravku CARVYKTI u opakovaně léčených pacientů jsou k dispozici omezené důkazy.

Rychle progredující onemocnění

Při zvažování pacientů pro léčbu přípravkem CARVYKTI mají lékaři posoudit dopad rychle progredujícího onemocnění na schopnost pacientů dostávat CAR-T infuzi. Pro některé pacienty nemusí být léčba přípravkem CARVYKTI přínosná vzhledem k možnému zvýšenému riziku předčasného úmrtí, pokud onemocnění během překlenovací léčby rychle progreduje.

Monitorování po infuzi

Pacienty je nutno 14 dní po infuzi přípravku CARVYKTI monitorovat denně a poté pravidelně další 2 týdny po infuzi přípravku CARVYKTI s ohledem na známky a příznaky CRS, neurologických příhod a dalších toxicit (viz bod 4.4).
Pacienty je nutno poučit, aby nejméně 4 týdny po infuzi setrvávali v blízkosti kvalifikovaného klinického pracoviště.

Syndrom z uvolnění cytokinů

Po infuzi přípravku CARVYKTI se může objevit syndrom z uvolnění cytokinů, včetně fatálních nebo život ohrožujících reakcí.

CRS se po infuzi přípravku CARVYKTI vyskytl u téměř všech pacientů, přičemž většina případů byla stupně 1 nebo stupně 2 *(*viz bod 4.8*)*. Medián doby od infuze přípravku CARVYKTI (1. den) do nástupu CRS byl 7 dní (rozmezí: 1 až 23 dní). U přibližně 83 % pacientů se CRS objevil po 3. dni po infuzi přípravku CARVYKTI.

Téměř ve všech případech se doba trvání CRS pohybovala od 1 do 18 dní (medián 4 dny).
U osmdesáti devíti procent pacientů CRS trval ≤ 7 dní.

Klinické známky a příznaky CRS mohou kromě jiného zahrnovat horečku (s třesavkou nebo bez ní), zimnici, hypotenzi, hypoxii a zvýšené hodnoty jaterních enzymů. Potenciálně život ohrožující komplikace CRS mohou zahrnovat srdeční dysfunkci, neurologickou toxicitu a hemofagocytární lymfohistiocytózu (HLH). U pacientů, u kterých se vyvine HLH, může být zvýšené riziko závažného krvácení. Pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky těchto příhod, včetně horečky. Rizikové faktory závažného CRS zahrnují vysokou nádorovou nálož před infuzí, aktivní infekci a časný nástup horečky nebo horečku přetrvávající po 24 hodinách symptomatické léčby.

Infuze přípravku CARVYKTI se musí odložit, pokud se u pacienta nevyřešily závažné nežádoucí účinky předcházející lymfodepleční nebo překlenovací léčby (včetně srdeční toxicity a plicní toxicity), pokud u pacienta dochází k rychlé progresi onemocnění a pokud má klinicky významnou aktivní infekci (viz bod 4.2). Je nutno poskytnout příslušnou profylaxi a léčbu infekcí, přičemž před infuzí přípravku CARVYKTI je nutno zajistit úplné vymizení jakékoli aktivní infekce. Infekce se rovněž mohou objevit souběžně s CRS a mohou zvyšovat riziko fatální příhody.

Před infuzí musí být zajištěna nejméně jedna dávka tocilizumabu pro případ vzniku CRS. Kvalifikované léčebné centrum musí mít přístup k další dávce tocilizumabu do 8 hodin po každé předchozí dávce. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab nebude k dispozici kvůli nedostatku zaevidovaném v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí mít léčebné centrum místo tocilizumabu přístup ke vhodným alternativám léčby CRS. Pacienty je nutno 14 dní po infuzi přípravku CARVYKTI monitorovat denně s ohledem na známky a příznaky CRS a poté pravidelně další 2 týdny po infuzi přípravku CARVYKTI.

Pacienty je nutno poučit, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se kdykoli objeví známky nebo příznaky CRS. Při prvních známkách CRS je nutno pacienta ihned vyšetřit s ohledem na hospitalizaci, přičemž podle údajů v tabulce 1 uvedené níže je nutno zahájit podpůrnou léčbu, tocilizumab nebo tocilizumab a kortikosteroidy.

U pacientů se závažným nebo nereagujícím CRS je nutno zvážit vyšetření zaměřené na HLH. U pacientů s vysokou nádorovou náloží před infuzí, časným nástupem horečky nebo horečkou přetrvávající i po 24 hodinách je nutno zvážit časné nasazení tocilizumabu. Během CRS je třeba se vyhnout použití myeloidních růstových faktorů, zejména faktoru stimulujícího kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF). U pacientů s vysokou nádorovou náloží před infuzí přípravku CARVYKTI zvažte snížení výchozí nálože pomocí překlenovací léčby (viz bod 4.2).

Léčba syndromu z uvolnění cytokinů souvisejícího s přípravkem CARVYKTI
Při podezření na CRS postupujte při léčbě podle doporučení v tabulce 1. Při CRS je nutno podle potřeby podávat podpůrnou péči (včetně antipyretik, i.v. tekutin, vasopresorů, doplňkového kyslíku atd., výčet tím není omezen). Je nutno zvážit laboratorní testování s cílem sledovat diseminovanou intravaskulární koagulaci (DIC), hematologické parametry i plicní, srdeční, renální a jaterní funkce. U pacientů, u kterých se vyvine CRS a HLH vysokého stupně, které budou nadále závažné nebo život ohrožující po předchozím podání tocilizumabu a kortikosteroidů, lze zvážit jiné monoklonální protilátky zacílené na cytokiny (například proti IL1 a/nebo proti TNFα) nebo léčbu zaměřenou na snížení a eliminaci CAR T-lymfocytů.

Pokud v průběhu CRS současně vznikne podezření na neurologickou toxicitu, podávejte:
- kortikosteroidy podle agresivnější intervence založené na stupni CRS a neurologické toxicity v tabulkách 1 a 2,
- tocilizumab podle stupně CRS v tabulce 1,
- protizáchvatovou medikaci podle neurologické toxicity v tabulce 2.

Tabulka 1: Stupně CRS a pokyny k léčbě

Stupeň CRS[a]	**Tocilizumab[b]**	**Kortikosteroidy[f]**
Stupeň 1 Teplota ≥ 38 °C[c]	Lze zvážit tocilizumab 8 mg/kg intravenózně (i.v.) po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).	Neuplatňuje se
Stupeň 2 Příznaky vyžadují střední intervenci a reagují na ni. Teplota ≥ 38 °C[c] s:	Podávejte tocilizumab 8 mg/kg i.v. po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).	Zvažte methylprednisolon 1 mg/kg intravenózně (i.v.) dvakrát denně nebo dexamethason (např. 10 mg i.v. každých 6 hodin).

<table>
<tr><td rowspan="2">hypotenzí nevyžadující vasopresorika a/nebo

hypoxií vyžadující kyslík kanylou[e] nebo nosními brýlemi

nebo

orgánovou toxicitou stupně 2.</td><td>Podle potřeby každých 8 hodin opakujte podání tocilizumabu, pokud neodpovídá na intravenózní tekutiny do 1 litru nebo zvýšené doplňování kyslíku.</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">Pokud do 24 hodin nedojde ke zlepšení nebo dojde k rychlé progresi, opakujte podání tocilizumabu a zvyšte dávku dexamethasonu (20 mg i.v. každých 6 až 12 hodin).

Po 2 dávkách tocilizumabu zvažte alternativní anticytokinová léčiva[d]

Nepřekračujte 3 dávky tocilizumabu za 24 hodin nebo celkem 4 dávky.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Stupeň 3
Příznaky vyžadují agresivní intervenci a reagují na ni.

Teplota ≥ 38 °C[c] s:

hypotenzí vyžadující jeden vasopresor s vasopresinem nebo bez něj
a/nebo

hypoxií vyžadující kyslík podávaný vysokým průtokem nosní kanylou[e], obličejovou maskou, jednosměrnou výdechovou maskou nebo maskou s Venturiho tryskou

nebo

orgánovou toxicitou stupně 3 nebo zvýšením aminotransferáz stupně 4.</td><td>Podle stupně 2</td><td>Podávejte methylprednisolon 1 mg/kg i.v. dvakrát denně nebo dexamethason (např. 10 mg i.v. každých 6 hodin).</td></tr>
<tr><td colspan="2">Pokud do 24 hodin nedojde ke zlepšení nebo dojde k rychlé progresi, opakujte podání tocilizumabu a zvyšte dávku dexamethasonu (20 mg i.v. každých 6 až 12 hodin).

Pokud do 24 hodin nedojde ke zlepšení nebo pokračuje rychlá progrese, přejděte na methylprednisolon 2 mg/kg i.v. každých 12 hodin.

Po 2 dávkách tocilizumabu zvažte alternativní anticytokinová léčiva[d]

Nepřekračujte 3 dávky tocilizumabu za 24 hodin nebo celkem 4 dávky.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Stupeň 4
Život ohrožující příznaky. Vyžaduje ventilační podporu, kontinuální veno-venózní hemodialýzu (CVVHD).

Teplota ≥ 38 °C[c] s:

hypotenzí vyžadující více vasopresorů (kromě vasopresinu)
a/nebo

hypoxií vyžadující podávání kyslíku pod tlakem (např. CPAP, BiPAP, intubace a mechanická ventilace)

nebo</td><td>Podle stupně 2</td><td>Podávejte dexamethason 20 mg i.v. každých 6 hodin.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Po 2 dávkách tocilizumabu zvažte alternativní anticytokinová léčiva[d]. Nepřekračujte 3 dávky tocilizumabu za 24 hodin nebo celkem 4 dávky.

Pokud během 24 hodin nedojde ke zlepšení, zvažte methylprednisolon (1 až 2 g i.v., v případě potřeby opakujte každých 24 hodin; snižujte dávku podle klinické potřeby) nebo jiná imunosupresiva (např. jiné terapie zaměřené proti T lymfocytům).</td></tr>
</table>

orgánovou toxicitou stupně 4 (kromě zvýšení aminotransferáz).	

[a] Na základě klasifikačního systému ASTCT 2019 (Lee et.al, 2019) upraveného tak, aby zahrnoval orgánovou toxicitu.

[b] Podrobnější pokyny naleznete v preskripční informaci k tocilizumabu. Zvažte alternativní opatření (viz body 4.2 a 4.4).

[c] Ve vztahu k CRS. Horečka se nemusí vyskytovat vždy souběžně s hypotenzí nebo hypoxií, protože může být maskována intervencemi, jakými jsou podání antipyretik nebo anticytokinové léčby (např. tocilizumabu nebo steroidů). Absence horečky nemá vliv na rozhodování o léčbě CRS. V takovém případě se léčba CRS řídí podle hypotenze a/nebo hypoxie a závažnějšího příznaku, který nesouvisí s žádnou jinou příčinou.

[d] Při nereagujícím CRS lze na základě praxe daného pracoviště zvážit monoklonální protilátky zacílené na cytokiny (například anti-IL1, jako je anakinra).

[e] Nosní kanyla s nízkým průtokem je definovaná průtokem ≤ 6 l/min a nosní kanyla s vysokým průtokem > 6 l/min.

[f] Pokračujte v podávání kortikosteroidů, dokud příhoda nebude stupně 1 nebo nižšího; snižujte dávky steroidů, pokud bude celková expozice kortikosteroidům delší než 3 dny.

Neurologická toxicita

Po léčbě přípravkem CARVYKTI se často objevuje neurologická toxicita, která může být fatální nebo život ohrožující (viz bod 4.8). Neurologické toxicity zahrnovaly ICANS, toxicitu postihující hybnost a neurokognitivní funkce (movement and neurocognitive toxicity, MNT) se známkami a příznaky parkinsonismu, Guillainova-Barrého syndromu, periferních neuropatií a obrn hlavových nervů. Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích těchto neurologických toxicit a o opožděné povaze nástupu některých z těchto toxicit. Pacienty je třeba poučit, aby ihned vyhledali lékařskou pomoc s cílem dalšího vyšetření a léčby, pokud se kdykoli objeví známky nebo příznaky některé z těchto neurologických toxicit.

Syndrom neurotoxicity spojený s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

Pacienti léčení přípravkem CARVYKTI mohou být po léčbě přípravkem CARVYKTI postiženi fatálním nebo život ohrožujícím ICANS, a to i před nástupem CRS, souběžně s CRS, po vymizení CRS nebo i v případě absence CRS. Příznaky zahrnovaly afázii, pomalou řeč, dysgrafii, encefalopatii, sníženou úroveň vědomí a stav zmatenosti.

U pacientů s velkou nádorovou náloží je před infuzí přípravku CARVYKTI nutno zvážit redukci výchozí nálože onemocnění pomocí překlenovací léčby, což by mohlo zmírnit riziko vzniku neurologické toxicity (viz bod 4.8). Pacienty je nutno čtyři týdny po infuzi sledovat s ohledem na výskyt známek nebo příznaků ICANS. Při prvních známkách ICANS je třeba ihned zvážit hospitalizaci a zahájení léčby s podpůrnou péčí, jak je uvedeno v tabulce 2 níže. K prevenci výskytu nebo zhoršení neurologické toxicity může být důležitá včasná detekce a agresivní léčba CRS nebo ICANS. Po zotavení z CRS a/nebo ICANS pacienty nadále sledujte s ohledem na známky a příznaky neurologické toxicity.

Léčba neurologické toxicity související s přípravkem CARVYKTI

Při prvních známkách neurologické toxicity zahrnující ICANS je nutno zvážit neurologické vyšetření. Je třeba vyloučit jiné příčiny neurologických příznaků. Při závažné nebo život ohrožující neurologické toxicitě poskytněte intenzivní péči a podpůrnou léčbu.

Pokud v průběhu neurologické toxicity vznikne podezření na souběžné CRS, podávejte:

- kortikosteroidy podle agresivnější intervence založené na stupni CRS a neurologické toxicity v tabulkách 1 a 2,
- tocilizumab podle stupně CRS v tabulce 1,
- protizáchvatovou medikaci podle neurologické toxicity v tabulce 2.

Tabulka 2: Pokyny k léčbě ICANS

Stupeň ICANS[a]	**Kortikosteroidy**
Stupeň 1 Skóre ICE 7 až 9[b]	Zvažte dexamethason[c] v dávce 10 mg intravenózně každých 6 až 12 hodin po dobu 2 až 3 dnů.

nebo snížená úroveň vědomí: probouzí se spontánně.	K profylaxi záchvatů křečí zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam).
Stupeň 2 Skóre ICE 3 až 6[b] nebo snížená úroveň vědomí: probouzí se po oslovení.	Podávejte dexamethason[c] v dávce 10 mg intravenózně každých 6 hodin po dobu 2 až 3 dnů nebo déle, pokud příznaky přetrvávají. Pokud je celková expozice kortikosteroidům delší než 3 dny, zvažte postupné snižování dávky steroidu. K profylaxi záchvatů křečí zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam).
Stupeň 3 Skóre ICE 0 až 2[b] (Pokud je skóre ICE 0, ale pacienta lze probudit (například je vzhůru s celkovou afázií) a je schopen podstoupit vyšetření) nebo snížená úroveň vědomí: probouzí se pouze po taktilním stimulu nebo záchvaty křečí, buď: • jakýkoli klinický záchvat křečí, fokální nebo generalizovaný, který rychle ustoupí, nebo • nekonvulzivní záchvaty na EEG, které ustoupí po intervenci, nebo zvýšený nitrolební tlak (ICP): fokální/lokální edém při neurozobrazovací metodě[d].	Podávejte dexamethason[c] v dávce 10 až 20 mg intravenózně každých 6 hodin. Pokud se po 48 hodinách neurologická toxicita nezlepší nebo pokud se zhorší, zvyšte dávku dexamethasonu[c] na nejméně 20 mg intravenózně každých 6 hodin; dávku snižujte během 7 dní, NEBO zvyšte dávku methylprednisolonu (1 g/den, v případě potřeby opakujte každých 24 hodin; dávku snižujte podle klinické indikace). K profylaxi záchvatů křečí zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam).
Stupeň 4 Skóre ICE 0[b] (pacienta nelze probudit a není schopen podstoupit vyšetření ICE) nebo snížená úroveň vědomí, kdy: • pacienta buď nelze probudit nebo k probuzení vyžaduje silné nebo opakované taktilní stimuly, nebo • je přítomen stupor nebo kóma, nebo záchvaty křečí buď: • život ohrožující dlouhotrvající záchvat křečí (> 5 min), nebo • repetitivní klinické nebo elektrické záchvaty křečí bez návratu k normálu mezi nimi, nebo motorické nálezy[e]: • hluboká fokální motorická slabost, jako je hemiparéza nebo paraparéza,	Podávejte dexamethason[c] v dávce 10 až 20 mg intravenózně každých 6 hodin. Pokud se po 24 hodinách neurologická toxicita nezlepší nebo pokud se zhorší, zvyšte dávku methylprednisolonu (1 až 2 g/den, v případě potřeby opakujte každých 24 hodin; dávku snižujte podle klinické indikace). K profylaxi záchvatů křečí zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam). Při podezření na zvýšený nitrolební tlak/otok mozku zvažte hyperventilaci a hyperosmolární terapii. Podávejte methylprednisolon ve vysokých dávkách (1 až 2 g/den, v případě potřeby opakujte každých 24 hodin; dávku snižujte podle klinické indikace) a zvažte neurologické a/nebo neurochirurgické konzilium.

nebo zvýšený nitrolební tlak/otok mozku se známkami/příznaky jako jsou: • difuzní otok mozku při zobrazovacích metodách vyšetření mozku nebo • decerebrační nebo dekortikační poloha nebo • obrna VI. hlavového nervu nebo • otok papily zrakového nervu nebo • Cushingova triáda	

EEG=elektroencefalogram; ICE=encefalopatie vyvolaná efektorovými buňkami imunitního systému
Poznámka: stupeň a léčba ICANS jsou určeny podle nejzávažnější příhody (skóre ICE, úroveň vědomí, záchvat křečí, motorické nálezy, zvýšený nitrolební tlak/otok mozku), kterou nelze přičíst k žádné jiné příčině.

[a] Kritéria ASTCT 2019 pro určování stupně neurologické toxicity (Lee et.al, 2019).

[b] Pokud je možné pacienta probudit a provést u něj vyšetření na ICE, proveďte vyšetření podle tabulky 3 uvedené níže.

[c] Všechny odkazy na podání dexamethasonu znamenají dexamethason nebo jeho ekvivalent.

[d] Nitrolební krvácení se souvisejícím otokem nebo bez něj se nepovažuje za rys neurotoxicity, a je z určování stupně ICANS vyloučeno. Jeho stupeň lze určit podle CTCAE v5.0.

[e] Třes a myoklonus související s terapiemi založenými na efektorových buňkách imunitního systému lze klasifikovat podle CTCAE v5.0, nemají ale vliv na klasifikaci stupně ICANS.

Tabulka 3: Vyhodnocení encefalopatie vyvolané efektorovými buňkami imunitního systému (ICE)

Hodnocení encefalopatie vyvolané efektorovými buňkami imunitního systému (ICE)[a]	
	Body
Orientovanost: orientovanost ohledně roku, měsíce, města, nemocnice	4
Pojmenovávání: pojmenujte 3 předměty (např. ukažte hodiny, pero, knoflík)	3
Sledování pokynů: (např. „Ukažte mi 2 prsty“ nebo „Zavřete oči a vyplázněte jazyk“)	1
Psaní: schopnost napsat standardní větu	1
Pozornost: odečítejte pozpátku po desíti ze 100	1

[a] Skórování pomocí ICE:
- Skóre 10: žádné zhoršení
- Skóre 7-9: ICANS stupně 1
- Skóre 3-6: ICANS stupně 2
- Skóre 0-2: ICANS stupně 3
- Skóre 0: pacienta nelze probudit a hodnocení ICE u něj není možné provést: ICANS stupně 4

Pohybová a neurokognitivní toxicita se známkami a příznaky parkinsonismu
V klinických hodnoceních přípravku CARVYKTI byla hlášena neurologická toxicita hybnosti a neurokognitivní toxicita se známkami a příznaky parkinsonismu. Byl pozorován shluk příznaků s proměnlivou dobou nástupu zahrnující více než jednu doménu příznaků, včetně hybnosti (např. mikrografie, třes, bradykineze, rigidita, shrbený postoj, šoupavá chůze), kognitivních změn (např. ztráta paměti, poruchy pozornosti, zmatenost) a změn osobnosti (např. snížená mimika, oploštěné emoce, maskovitý obličej, apatie), často s nenápadným nástupem (např. mikrografie, oploštěné emoce), které u některých pacientů progredovaly do pracovní neschopnosti nebo neschopnosti o sebe pečovat. Většina těchto pacientů vykazovala kombinaci dvou nebo více faktorů, jako je vysoká výchozí nádorová zátěž (plasmatické buňky kostní dřeně ≥ 80 % nebo sérový M-spike ≥ 5 g/dl nebo volný lehký řetězec v séru ≥ 5 000 mg/l), předchozí CRS stupně 2 nebo vyššího, předchozí ICANS a vysoká expanze a perzistence CAR-T lymfocytů. Léčba levodopou/karbidopou (n=4) nebyla u těchto pacientů při zlepšování symptomatologie účinná.

Pacienty je třeba sledovat ohledně známek a příznaků parkinsonismu, které mohou mít zpožděný nástup, a mají být léčeni opatřeními podpůrné péče.

Guillainův-Barrého syndrom
Po léčbě přípravkem CARVYKTI byl hlášen Guillainův-Barrého syndrom (GBS). Hlášené příznaky zahrnují příznaky konzistentní s Millerovou-Fisherovou variantou GBS, motorickou slabost, poruchy řeči a polyradikuloneuritidu (viz bod 4.8).

Pacienty je třeba sledovat s ohledem na GBS. Pacienty s periferní neuropatií je třeba vyšetřit na GBS. V závislosti na závažnosti toxicity se má zvážit léčba intravenózním imunoglobulinem (IVIG) a intenzifikace na plasmaferézu.

Periferní neuropatie
V klinických hodnoceních přípravku CARVYKTI byl hlášen výskyt periferní neuropatie, včetně senzorické, motorické nebo senzorimotorické.

Pacienty je třeba sledovat ohledně známek a příznaků periferních neuropatií. V závislosti na závažnost a progresi známek a příznaků se má zvážit léčba krátkodobými systémovými kortikosteroidy.

Obrny hlavových nervů
V klinických hodnoceních přípravku CARVYKTI byl hlášen výskyt obrny 7., 3., 5. a 6. hlavového nervu, z nichž některá byla bilaterální, zhoršení obrny hlavového nervu po zlepšení a výskyt periferní neuropatie u pacientů s obrnou hlavového nervu.

Pacienty je třeba sledovat ohledně známek a příznaků obrn hlavového nervu. V závislosti na závažnost a progresi známek a příznaků se má zvážit léčba krátkodobými systémovými kortikosteroidy.

Prolongované a recidivující cytopenie
Po lymfodepleční chemoterapii a infuzi přípravku CARVYKTI mohou pacienti několik týdnů vykazovat cytopenii, která se musí léčit podle místních pokynů. V klinických hodnoceních přípravku CARVYKTI měli téměř všichni pacienti jeden nebo více cytopenických nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4. Většina pacientů měla medián doby od infuze do prvního nástupu cytopenie stupně 3 nebo 4 méně než dva týdny, přičemž většina pacientů se zotavila na stupeň 2 nebo nižší do 30. dne (viz bod 4.8).

Před infuzí přípravku CARVYKTI a po ní je třeba sledovat krevní obraz. Při trombocytopenii se má zvážit podpůrná péče s transfuzemi. Prolongovaná neutropenie je spojena se zvýšeným rizikem infekce. Myeloidní růstové faktory, zejména GM-CSF, mají potenciál zhoršit příznaky CRS a během prvních 3 týdnů po podání přípravku CARVYKTI nebo do vymizení CRS se nedoporučují.

Závažná infekce a febrilní neutropenie
Po infuzi přípravku CARVYKTI se u pacientů objevily závažné infekce, včetně život ohrožujících nebo fatálních infekcí (viz bod 4.8).
Před léčbou přípravkem CARVYKTI a během ní se mají pacienti sledovat s ohledem na známky a příznaky infekce a mají být příslušně léčeni. Podle místních pokynů se mají podávat profylaktické antimikrobiální léky. Je známo, že infekce komplikují průběh a léčbu souběžně probíhajícího CRS. U pacientů s klinicky významnou aktivní infekcí se léčba přípravkem CARVYKTI nesmí zahájit, dokud nebude infekce pod kontrolou.

Při febrilní neutropenii je třeba infekci vyhodnotit a příslušně léčit širokospektrými antibiotiky, tekutinami a další podpůrnou péčí tak, jak je medicínsky indikováno.

Pacienti léčení přípravkem CARVYKTI mohou mít zvýšené riziko závažných/fatálních infekcí covid-19. Pacienti mají být poučeni o významu preventivních opatření.

Reaktivace virové infekce
U pacientů léčených léčivými přípravky cílenými proti B-buňkám může dojít k reaktivaci infekce virem HBV, v některých případech vedoucí k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí.

S výrobou přípravku CARVYKTI pro pacienty s pozitivním testem na HIV, s aktivním HBV nebo aktivním HCV nejsou v současné době žádné zkušenosti. Před odběrem buněk na výrobu se musí provést screening na HBV, HCV a HIV a další infekční agens v souladu s místními pokyny (viz bod 4.2).

U pacientů léčených přípravkem CARVYKTI, kteří byli dříve léčeni i jinými imunosupresivy, byla hlášena reaktivace viru Johna Cunninghama (JC viru) vedoucí k progresivní multifokální leukoencefalopatii. Byly hlášeny případy úmrtí.

Hypogamaglobulinemie
U pacientů léčených přípravkem CARVYKTI se může objevit hypogamaglobulinemie.

Po léčbě přípravkem CARVYKTI je třeba sledovat hladiny imunoglobulinů; při IgG < 400 mg/dl se má podávat IVIG. Léčbu provádějte podle standardních pokynů, včetně antibiotické nebo antivirové profylaxe a sledování infekce.

Imunitně zprostředkovaná enterokolitida
U pacientů se může vyvinout imunitně zprostředkovaná enterokolitida, která se může objevit i několik měsíců po infuzi přípravku CARVYKTI. Některé případy mohou být refrakterní na léčbu kortikosteroidy a může být vhodné zvážit jiné možnosti léčby. Vyskytly se případy gastrointestinální perforace, včetně fatálních následků.

Sekundární malignity, včetně myeloidního a T-buněčného původu
U pacientů léčených přípravkem CARVYKTI se mohou vyvinout sekundární malignity. Po léčbě hematologických malignit T-lymfocyty s CAR zacílené na BCMA nebo CD19, včetně přípravku CARVYKTI, byly hlášeny malignity T-lymfocytů. Malignity T-lymfocytů, včetně CAR pozitivních malignit, byly hlášeny několik týdnů až let po léčbě T-lymfocyty s CAR zacílené na CD19 nebo BCMA. Vyskytly se fatální reakce.

Ohledně sekundárních malignit je třeba sledovat pacienty doživotně. Při výskytu sekundární malignity kontaktujte společnost za účelem hlášení a získání pokynů k odběru vzorků pacienta k testování sekundární malignity T-buněčného původu. U pacientů s infekcí HIV kontaktujte společnost pro testování sekundárních malignit, včetně těch, které nejsou T-buněčného původu.

Po infuzi přípravku CARVYKTI se u pacientů vyskytl myelodysplastický syndrom (MDS) a akutní myeloidní leukemie (AML), včetně fatálních případů (viz bod 4.8).

Interference s virologickým testováním
Vzhledem k omezenému a krátkému rozsahu identické genetické informace u lentivirového vektoru použitého k vytvoření přípravku CARVYKTI a viru HIV mohou některé testy, detekující nukleovou kyselinu HIV (NAT), vést k falešně pozitivnímu výsledku.

Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk
Pacienti léčení přípravkem CARVYKTI nesmějí darovat krev, orgány, tkáně ani buňky k transplantaci. Tato informace je uvedena v kartě pacienta, kterou je nutno každému pacientovi dát.

Hypersenzitivita
Při infuzi přípravku CARVYKTI se mohou objevit alergické reakce. Následkem podání dimethylsulfoxidu (DMSO) nebo reziduálního kanamycinu obsaženého v přípravku CARVYKTI se mohou vyskytnout závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe. Pacienti mají být po dobu 2 hodin po infuzi pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky závažné reakce. Léčbu provádějte ihned a pacienty adekvátně ošetřujte podle závažnosti hypersenzitivní reakce.

Dlouhodobé sledování
Předpokládá se, že pacienti budou zařazeni a sledováni v registru s cílem lépe poznat dlouhodobou bezpečnost a účinnost přípravku CARVYKTI.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S přípravkem CARVYKTI nebyly provedeny žádné studie farmakokinetických ani farmakodynamických interakcí.

Souběžné podávání látek, o nichž je známo, že inhibují fungování T-lymfocytů, nebylo formálně studováno. Souběžné podávání látek, o nichž je známo, že stimulují funkci T-lymfocytů, nebylo zkoumáno a účinky nejsou známé.

V klinických hodnoceních přípravku CARVYKTI potřebovali někteří pacienti k léčbě CRS tocilizumab, kortikosteroidy a anakinru. Po podání tocilizumabu přípravek CARVYKTI nadále expanduje a přetrvává. Ve studii MMY2001 měli pacienti léčení tocilizumabem (n=68) o 81 % vyšší C_{max} přípravku CARVYKTI a o 72 % vyšší AUC_{0-28d} přípravku CARVYKTI v porovnání s pacienty (n=29), kteří tocilizumab nedostávali. Pacienti, kteří dostávali kortikosteroidy (n=28) měli o 75 % vyšší C_{max} přípravku CARVYKTI a o 112 % vyšší AUC_{0-28d} přípravku CARVYKTI v porovnání s pacienty, kteří kortikosteroidy nedostávali (n=69). Dále, pacienti, kteří dostávali anakinru (n=20), měli o 41 % vyšší C_{max} a o 72 % vyšší AUC_{0-28d} v porovnání s pacienty, kteří anakinru nedostávali (n=77). Ve studii MMY3002 byly výsledky týkající se tocilizumabu a kortikosteroidu konzistentní se studií MMY2001.

Živé vakcíny
Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem CARVYKTI a po ní nebyla studována. Preventivně se očkování vakcínami obsahujícími živý virus nedoporučuje nejméně 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem CARVYKTI a do zotavení imunitního systému po léčbě přípravkem CARVYKTI.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen
Před zahájením léčby přípravkem CARVYKTI je nutno u žen ve fertilním věku ověřit, že nejsou těhotné.
Nejsou k dispozici dostatečné údaje o expozici, aby bylo možné poskytnout doporučení ohledně doby používání antikoncepce po léčbě přípravkem CARVYKTI.

V klinických hodnoceních bylo pacientkám ve fertilním věku doporučeno používat vysoce účinnou antikoncepční metodu a pacientům s partnerkami ve fertilním věku nebo s těhotnými partnerkami byl dán pokyn, aby používali bariérovou antikoncepční metodu, a to po dobu jednoho roku poté, co byl pacientce/pacientovi přípravek CARVYKTI podán.

Ohledně potřeby antikoncepce u pacientů léčených lymfodepleční chemoterapií viz preskripční informace lymfodepleční chemoterapie.

Těhotenství
O používání přípravku CARVYKTI u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. S přípravkem CARVYKTI nebyly na zvířatech provedeny žádné reprodukční studie ani žádné studie vývojové toxicity. Není známo, zda se může přípravek CARVYKTI přenášet na plod a způsobit fetální toxicitu.

Proto se přípravek CARVYKTI nedoporučuje u těhotných žen ani u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Těhotné ženy je nutné upozornit na potenciální rizika pro plod. Těhotenství po léčbě přípravkem CARVYKTI je nutno prodiskutovat s ošetřujícím lékařem.

Těhotné ženy, kterým byl podán přípravek CARVYKTI, mohou mít hypogamaglobulinemii.
U novorozenců matek léčených přípravkem CARVYKTI je třeba zvážit vyšetření hladin imunoglobulinů.

Kojení
Není známo, zda se přípravek CARVYKTI vylučuje do lidského mléka. Kojící ženy je nutno poučit o potenciálních rizicích pro kojence.
Po podání přípravku CARVYKTI je nutno prodiskutovat rozhodnutí zvážit kojení s ošetřujícím lékařem.

Fertilita
Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku CARVYKTI na fertilitu. Účinky přípravku CARVYKTI na samčí a samičí fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek CARVYKTI má velký vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.
Vzhledem k možnosti výskytu neurologických příhod jsou pacienti léčení přípravkem CARVYKTI během 8 týdnů po infuzi přípravku CARVYKTI ohroženi narušením nebo snížením vědomí nebo koordinace (viz bod 4.4). Pacienty je nutno poučit, aby se během tohoto úvodního období a při novém nástupu jakýchkoli neurologických příznaků zdrželi řízení a účasti na nebezpečných pracích nebo činnostech, jako je obsluha těžkých nebo potenciálně nebezpečných strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu
Bezpečnost přípravku CARVYKTI byla vyhodnocena u 396 dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, jimž byl přípravek CARVYKTI podán infuzí ve třech otevřených klinických studiích: studie MMY2001 (n=106), která zahrnovala pacienty z hlavní kohorty fáze 1b/2 (Spojené státy; n=97) a z další kohorty (Japonsko; n=9), studie fáze 2 MMY2003 (n=94) a studie fáze 3 MMY3002 (n=196). Pacienti, kteří dokončí studii MMY2001, MMY2003 nebo MMY3002, jsou vhodní k zařazení do samostatné dlouhodobé sledovací studie (MMY4002).

Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku CARVYKTI (≥ 20 %) byly neutropenie (90 %), pyrexie (85 %), CRS (83 %), trombocytopenie (60 %), anemie (60 %), muskuloskeletální bolest (40 %), lymfopenie (38 %), únava (35 %), leukopenie (34 %), hypotenze (34 %), hypogamaglobulinemie (33 %), průjem (32 %), infekce horních cest dýchacích (32 %), zvýšení aminotransferáz (26 %), bolest hlavy (25 %), nauzea (23 %) a kašel (22 %).

Závažné nežádoucí účinky se objevily u 44 % pacientů; závažnými nežádoucími účinky hlášenými u ≥ 2 % pacientů byly CRS (11 %), pneumonie (9 %), sepse (5 %), virová infekce (5 %), neutropenie (4 %), obrny hlavových nervů (4 %), ICANS (4 %), encefalopatie (3 %), infekce horních cest dýchacích (3 %), bakteriální infekce (2 %), gastroenteritida (2 %), febrilní neutropenie (2 %), trombocytopenie (2 %), hemofagocytární lymfohistiocytóza (2 %), motorická dysfunkce (2 %), dyspnoe (2 %), průjem (2 %) a selhání ledvin (2 %).

Nejčastějšími (≥ 5 %) nehematologickými nežádoucími účinky stupně ≥ 3 bylo zvýšení aminotransferáz (11 %), pneumonie (11 %), febrilní neutropenie (8 %), sepse (7 %), pyrexie (7 %), zvýšení gamaglutamyltransferázy (6 %), hypotenze (6 %), bakteriální infekce (5 %) a hypogamaglobuliemie (5 %).

Nejčastějšími (≥ 20 %) hematologickými abnormalitami stupně ≥ 3 byly neutropenie (89 %), trombocytopenie (45 %), anemie (44 %), lymfopenie (36 %) a leukopenie (33 %).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce
Tabulka 4 shrnuje nežádoucí účinky, které se objevily u pacientů léčených přípravkem CARVYKTI. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence. V každé skupině frekvencí, kde je to relevantní, jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti podle následující zvyklosti: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4: Nežádoucí účinky u pacientů s mnohočetným myelomem léčených přípravkem CARVYKTI

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek	Incidence (%)	
			Všechny stupně	stupeň ≥ 3
Infekce a infestace	Velmi časté	Bakteriální infekce[*#]	14	5
		Infekce horních cest dýchacích[*]	32	2
		Virová infekce[*]	19	4
		Pneumonie[*#]	14	11
	Časté	Sepse[1#]	9	7
		Gastroenteritida[2]	6	1
		Infekce močových cest[3]	5	2
		Mykotické infekce[*]	3	< 1
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Časté	Sekundární malignita myeloidního původu[#]	4	4
	Méně časté	Sekundární malignita T-buněčného původu	1	1
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Neutropenie[*]	90	89
		Trombocytopenie	60	45
		Anemie[4]	60	44
		Leukopenie	34	33
		Lymfopenie	38	36
		Koagulopatie[5]	12	3
	Časté	Febrilní neutropenie	8	8
		Lymfocytóza	3	1
Poruchy imunitního systému	Velmi časté	Hypogamaglobulinemie[*]	33	5
		Syndrom z uvolnění cytokinů[#]	83	4
	Časté	Hemofagocytární lymfohistiocytóza[#]	3	2
		Reakce související s infuzí	5	0
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Hypokalcemie	16	3
		Hypofosfatemie	17	4
		Snížená chuť k jídlu	16	1
		Hypokalemie	17	2
		Hypoalbuminemie	11	< 1
		Hyponatremie	10	2
		Hypomagnesemie	12	< 1
		Hyperferritinemie[6]	10	2
Psychiatrické poruchy	Časté	Delirium[7]	3	< 1
		Změny osobnosti[8]	3	1
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Encefalopatie[9#]	14	3
		Syndrom neurotoxicity asociovaný s imunitními efektorovými buňkami[#]	11	2
		Motorická dysfunkce[10]	13	2
		Závrať[*]	13	1
		Bolest hlavy	25	0
		Porucha spánku[11]	10	1
	Časté	Afázie[12]	5	< 1
		Obrny hlavových nervů[13]	7	1
		Paréza[14]	1	< 1
		Ataxie[15]	4	< 1
		Tremor[*]	5	< 1
		Neurotoxicita[#]	1	1

		Periferní neuropatie[16]	7	1
	Méně časté	Guillainův-Barrého syndrom	< 1	< 1
Srdeční poruchy	Velmi časté	Tachykardie*	14	1
	Časté	Srdeční arytmie[17]	4	2
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypotenze*	34	6
		Hypertenze	11	4
		Hemoragie[18#]	11	2
	Časté	Trombóza*	4	1
		Syndrom kapilárního úniku	1	0
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Hypoxie*	13	4
		Dyspnoe[19#]	14	3
		Kašel*	22	0
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem[20]	32	3
		Nauzea	23	< 1
		Zvracení	12	0
		Zácpa	15	0
	Časté	Bolest břicha*	9	0
		Imunitně zprostředkovaná enterokolitida		
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hyperbilirubinemie	3	1
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka*	9	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest*	40	3
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Selhání ledvin[21]	7	4
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie	85	7
		Únava*	35	4
		Zimnice	15	0
		Edém[22]	16	1
		Bolest*	11	1
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšení hladin aminotransferáz*	26	11
		Zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy	10	6
	Časté	Zvýšení C-reaktivního proteinu	7	1
		Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi	8	3

Nežádoucí účinky hlášené s použitím MedDRA verze 26.1

Zahrnuje fatální následek (fatální následky).

* Založeno na skupinovém termínu

1 Sepse zahrnuje bakteriemii, bakteriální sepsi, kandidovou sepsi, bakteriemii související se zdravotnickým prostředkem, enterokokovou bakteriemii, enterokokovou sepsi, hemofilovou sepsi, neutropenickou sepsi, pseudomonádovou bakteriemii, pseudomonádovou sepsi, sepsi, septický šok, stafylokokovou bakteriemii, streptokokovou sepsi, systémovou kandidózu a urosepsi.

2 Gastroenteritida zahrnuje bakteriální enterokolitidu, infekční enterokolitidu, virovou enterokolitidu, enterovirovou infekci, gastroenteritidu, kryptosporidiovou gastroenteritidu, rotavirovou gastroenteritidu, salmonelovou gastroenteritidu, virovou gastroenteritidu, gastroenteritidu vyvolanou Escherichia coli, gastrointestinální infekci a infekci tlustého střeva.

3 Infekce močových cest zahrnuje cystitidu, infekci močových cest bakterií rodu Escherichia, infekci močových cest, bakteriální infekci močových cest a virovou infekci močových cest.

4 Anemie zahrnuje anemii, hypochromní anemii, anemii z nedostatku železa a bledost.

5 Koagulopatie zahrnuje prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas, snížení fibrinogenu v krvi, abnormální koagulační test, prodloužení koagulačního času, koagulopatii, diseminovanou intravaskulární koagulaci, hypofibrinogenemii, zvýšený mezinárodní normalizovaný poměr, zvýšenou hladinu protrombinu a prodloužený protrombinový čas.

6 Hyperferritinemie zahrnuje hyperferritinemii a zvýšení sérového ferritinu.

[7] Delirium zahrnuje agitovanost, delirium, dezorientovanost, euforickou náladu, halucinace, podrážděnost a neklid.

[8] Změny osobnosti zahrnují emoční labilitu, apatii, oploštěné emoce, netečnost, změny osobnosti a omezenou mimiku.

[9] Encefalopatie zahrnuje amnézii, bradyfrenii, kognitivní poruchu, stav zmatenosti, sníženou úroveň vědomí, narušenou pozornost, encefalopatii, letargii, zhoršení paměti, zhoršení duševního stavu, změny duševního stavu, psychomotorickou retardaci, a pomalou reakci na podněty.

[10] Motorická dysfunkce zahrnuje agrafii, bradykinezi, fenomén ozubeného kola, abnormální koordinaci pohybů, dysgrafii, extrapyramidovou poruchu, ptózu očního víčka, mikrografii, motorickou dysfunkci, svalovou rigiditu, svalové spasmy, svalovou ztuhlost, svalovou slabost, myoklonus, parkinsonismus, abnormální držení těla a stereoptypii.

[11] Porucha spánku zahrnuje hypersomnii, insomnii, poruchu spánku a somnolenci.

[12] Afázie zahrnuje afázii, dysartrii, pomalou řeč a poruchu řeči.

[13] Obrny hlavových nervů zahrnují Bellovu obrnu, paralýzu hlavových nervů, poruchu obličejových nervů, paralýzu obličeje, parézu obličeje, paralýzu III. nervu, obrnu trojklaného nervu a paralýzu VI. nervu.

[14] Paréza zahrnuje parézu, hemiparézu a obrnu peroneálního nervu.

[15] Ataxie zahrnuje ataxii, poruchu rovnováhy, dysmetrii a poruchu chůze.

[16] Periferní neuropatie zahrnuje periferní neuropatii, periferní motorickou neuropatii, periferní senzorimotorickou neuropatii, periferní senzorickou neuropatii a polyneuropatii.

[17] Srdeční arytmie zahrnují fibrilaci síní, flutter síní, kompletní atrioventrikulární blokádu, atrioventrikulární blokádu 2. stupně, supraventrikulární tachykardii, komorové extrasystoly a komorovou tachykardii.

[18] Hemoragie zahrnuje hemoragii v místě katetrizace, cerebrální hemoragii, konjunktiválním hemoragii, kontuzi, epistaxi, kontuzi oka, gastrointestinální hemoragii, hematemezi, hematochezii, hematom, hematurii, hemoptýzu, hematom v místě infuze, hemoragii v dolní části gastrointestinálního traktu, orální kontuzi, postprocedurální hemoragii, plicní hemoragii, retinální hemoragii, retroperitoneální hemoragii, subarachnoidální hemoragii a subdurální hematom.

[19] Dyspnoe zahrnuje akutní respirační selhání, dyspnoe, dyspnoe při námaze, respirační selhání, tachypnoe a sípot.

[20] Průjem zahrnuje kolitidu a průjem.

[21] Renální selhání zahrnuje akutní poškození ledvin, zvýšení kreatininu v krvi, chronické onemocnění ledvin, selhání ledvin a zhoršení funkce ledvin.

[22] Edém zahrnuje otok obličeje, retenci tekutin, generalizovaný edém, hypervolemii, lokalizovaný edém, edém, periferní edém, palatální edém, periorbitální edém, periferní otok, plicní městnání, plicní edém, edém skrota a otok jazyka.

Ze 196 pacientů ve studii MMY3002 došlo u 20 pacientů, kteří měli onemocnění s vyšším rizikem, k časné a rychlé progresi při překlenovací léčbě před podáním infuze přípravku CARVYKTI, a přípravek CARVYKTI dostali jako následnou terapii (viz bod 5.1). U těchto pacientů byla MNT hlášena u jednoho pacienta (5 %) a byla mírná (stupně 1 nebo 2). CRS byla hlášena s vyšším výskytem stupně 3 a stupně 4 (25 %), včetně příhod CRS komplikovaných HLH (10 %) nebo DIC (10 %). ICANS bylo hlášeno s vyšším výskytem (35 %) a vyšší závažností (10 %) u stupně 3. Pět pacientů zemřelo v důsledku fatálních příhod souvisejících s přípravkem CARVYKTI (2 v důsledku hemoragie v kontextu HLH nebo DIC a 3 v důsledku fatálních infekcí).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom z uvolnění cytokinů
CRS byl hlášen u 83 % pacientů (n=330); 79 % (n=314) pacientů mělo CRS stupně 1 nebo stupně 2, 4 % (n=15) pacientů mělo CRS stupně 3 nebo stupně 4 a < 1 % (n=1) pacientů mělo CRS stupně 5. Devadesát osm procent pacientů (n=324) se z CRS zotavilo. U všech pacientů trval CRS ≤ 18 dní, s výjimkou jednoho pacienta, u kterého CRS trval 97 dní, komplikovaný sekundárním HLH s následným úmrtím. Nejčastější (≥ 10 %) známky nebo příznaky spojené s CRS zahrnovaly pyrexii (82 %), hypotenzi (28 %), zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (AST) (12 %) a hypoxii (10 %). Pokyny ke sledování a k léčbě viz bod 4.4.

Neurologická toxicita
Neurologická toxicita se vyskytla u 23 % pacientů (n=90), 6 % (n=22) pacientů mělo neurologickou toxicitu stupně 3 nebo stupně 4 a 1 % (n=3) pacientů mělo neurologickou toxicitu stupně 5 (jedna v důsledku ICANS, jedna v důsledku neurologické toxicity se stávajícím parkinsonismem a jedna v důsledku encefalopatie). Kromě toho mělo jedenáct pacientů fatální následky s probíhající neurologickou toxicitou v době úmrtí; osm úmrtí bylo způsobeno infekcí (včetně dvou úmrtí pacientů s přetrvávajícími známkami a příznaky parkinsonismu, jak je uvedeno níže) a po jednom úmrtí v důsledku respiračního selhání, kardiorespirační zástavy a intraparenchymálního krvácení. Pokyny ke sledování a k léčbě viz bod 4.4.

Syndrom neurotoxicity spojený s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)
V souhrnu studií (n=396) se ICANS objevil u 11 % pacientů (n=45), přičemž 2 % (n=8) mělo ICANS stupně 3 nebo 4 a <1 % (n=1) ICANS stupně 5. Příznaky zahrnovaly afázii, zpomalenou řeč, dysgrafii, encefalopatii, sníženou úroveň vědomí a stav zmatenosti. Medián doby od infuze přípravku CARVYKTI do prvního nástupu ICANS byl 8 dní (rozmezí: 2 až 15 dní, kromě 1 pacienta s nástupem po 26 dnech) a medián trvání byl 3 dny (rozmezí: 1 až 29 dní, kromě 1 pacienta, který po 40 dnech zemřel).

Pohybová a neurokognitivní toxicita se známkami a příznaky parkinsonismu
Z 90 pacientů v souhrnu studií (n=396), u kterých se vyskytla jakákoli neurotoxicita, mělo devět pacientů mužského pohlaví neurologickou toxicitu s několika známkami a příznaky parkinsonismu, odlišnými od ICANS. Maximální stupně toxicity parkinsonismu byly: stupeň 1 (n=1), stupeň 2 (n=2), stupeň 3 (n=6). Medián nástupu parkinsonismu byl 38,0 dne (rozmezí: 14 až 914 dní) od infuze přípravku CARVYKTI. Jeden pacient (stupeň 3) zemřel na neurologickou toxicitu se stávajícím parkinsonismem 247 dní po podání přípravku CARVYKTI a dva pacienti (stupeň 2 a stupeň 3) se stávajícím parkinsonismem zemřeli na infekční příčiny 162 a 119 dní po podání přípravku CARVYKTI. Jeden pacient se uzdravil (stupeň 3). U zbývajících 5 pacientů příznaky parkinsonismu přetrvávaly až 996 dní po podání přípravku CARVYKTI. Všech 9 pacientů mělo v anamnéze CRS (n=1 stupeň 1; n=6 stupeň 2; n=1 stupeň 3; n=1 stupeň 4), zatímco 6 z 9 pacientů mělo předtím ICANS (n=5 stupeň 1; n=1 stupeň 3).

Guillainův-Barrého syndrom
V souhrnu studií (n=396) bylo hlášeno, že jeden pacient má po léčbě přípravkem CARVYKTI GBS. I když se příznaky GBS po léčbě steroidy a IVIG zlepšily, pacient zemřel 139 dní po podání přípravku CARVYKTI v důsledku encefalopatie po gastroenteritidě se stávajícími příznaky GBS.

Periferní neuropatie
V souhrnu studií (n=396) se u 28 pacientů vyvinula periferní neuropatie projevující se jako senzorická, motorická nebo senzorimotorická neuropatie. Medián doby do nástupu příznaků byl 58 dní (rozmezí: 1 až 914 dní), medián trvání periferních neuropatií byl 142 dní (rozmezí: 1 až 1 062 dní) včetně pacientů se stávající neuropatií. Z těchto 28 pacientů mělo 5 periferní neuropatii stupně 3 nebo stupně 4 (která se upravila u 1 pacienta bez hlášené léčby, a která přetrvávala u 4 dalších pacientů, včetně jednoho pacienta, který se zlepšil po léčbě dexamethasonem). Ze zbývajících 23 s periferní neuropatií stupně ≤ 2 se periferní neuropatie upravila bez hlášené léčby u 7 pacientů a po léčbě duloxetinem u 3 pacientů, a u ostatních 9 pacientů přetrvávala.

Obrny hlavových nervů
V souhrnu studií (n=396) se u 27 pacientů objevily obrny hlavových nervů. Medián doby do nástupu byl 22 dní (rozmezí: 17 až 101 dní) po infuzi přípravku CARVYKTI a medián doby do vymizení byl 61 dní (rozmezí: 1 až 443 dní) po nástupu příznaků.

Prolongované a recidivující cytopenie
Cytopenie stupně 3 nebo 4 1. den po podání, která se do 30. dne po podání infuze přípravku CARVYKTI neupravila na stupeň 2 nebo nižší, zahrnovaly pacienty s trombocytopenií (33 %), neutropenií (28 %), lymfopenií (25 %) a anemií (3 %). Po 60. dni po podání přípravku CARVYKTI po počátečním zotavení z cytopenie stupně 3 nebo 4 došlo u 23 % pacientů k výskytu lymfopenie stupně 3 nebo 4, u 21 % k výskytu neutropenie stupně 3 nebo 4, u 7 % pacientů k výskytu anemie stupně 3 nebo 4 a u 4 % pacientů k výskytu trombocytopenie stupně 3 nebo 4.

Tabulka 5 uvádí incidence cytopenií stupně 3 nebo stupně 4, jež se objevily po podání a které se do 30., respektive do 60. dne neupravily na stupeň 2 nebo nižší.

Tabulka 5: Incidence prolongovaných a recidivujících cytopenií po léčbě přípravkem CARVYKTI (n=396)

	Stupeň 3/4 (%) po 1. dni po podání	Počáteční stupeň 3/4 (%) se do 30. dne neupravil[a] na stupeň ≤2	Počáteční stupeň 3/4 (%) se do 60. dne neupravil[a] na stupeň ≤2	Výskyt stupně 3/4 (%) > 60. dni (po počátečním zotavení[a] ze stupně 3/4)
Trombocytopenie	191 (48 %)	132 (33 %)	76 (19 %)	14 (4 %)
Neutropenie	381 (96 %)	111 (28 %)	44 (11 %)	81 (21 %)
Lymfopenie	394 (99 %)	97 (25 %)	45 (11 %)	91 (23 %)
Anemie	184 (47 %)	10 (3 %)	10 (3 %)	26 (7 %)

[a] V jednom kalendářním dni se používá laboratorní výsledek s nejhorším stupněm toxicity. Definice zotavení: musí mít 2 po sobě jdoucí výsledky stupně ≤ 2 v různých dnech, pokud je doba zotavení ≤10 dní.
Poznámky: analýza zahrnuje laboratorní výsledky získané od 1. do 100. dne ve studiích MMY2001 a MMY2003 nebo 112. dne ve studii MMY3002 nebo do začátku následné terapie, podle toho, co nastane dříve.
Trombocytopenie: stupeň 3/4 – počty destiček < 50 000 elementů/µl.
Neutropenie: stupeň 3/4 – počty neutrofilů < 1 000 buněk/µl.
Lymfopenie: stupeň 3/4 – počty lymfocytů < $0,5\times10^9$ buněk/l.
Anemie: stupeň 3 – hemoglobin < 8g/dl. Stupeň 4 není podle NCI-CTCAE v5 laboratorními počty definován.
Procenta jsou založena na počtu léčených pacientů.

Závažné infekce
Infekce se vyskytly u 54 % pacientů (n=213); 18 % pacientů (n=73) mělo infekci stupně 3 nebo stupně 4 a fatální infekce (pneumonie vyvolaná onemocněním covid-19, pneumonie, sepse, kolitida vyvolaná bakterií *Clostridium difficile*, septický šok, bronchopulmonární aspergilóza, pseudomonádová sepse, neutropenická sepse a plicní absces) se vyskytly u 4 % pacientů (n=17). Nejčastěji hlášenými (≥ 2 %) infekcemi stupně 3 nebo vyššího byly pneumonie, pneumonie vyvolaná onemocněním covid-19 a sepse. Febrilní neutropenie byla pozorována u 6 % pacientů, přičemž 2 % měla závažnou febrilní neutropenii.
Ohledně sledování a pokynů k léčbě viz bod 4.4.

Hypogamaglobulinemie
V souhrnu studií (n=396) se hypogamaglobulinemie vyskytla u 34 % pacientů, přičemž 5 % pacientů mělo hypogamaglobulinemii stupně 3. Laboratorní hladiny IgG po infuzi klesly pod 500 mg/dl u 91 % (360/396) pacientů léčených přípravkem CARVYKTI. Hypogamaglobulinemie buď jako nežádoucí účinek nebo laboratorní hladiny IgG pod 500 mg/dl se po infuzi objevily u 92 % (364/396) pacientů. Padesát osm procent pacientů dostávalo IVIG po přípravku CARVYKTI buď kvůli nežádoucí reakci nebo jako profylaxi. Ohledně sledování a pokynů k léčbě viz bod 4.4.

Imunogenita
Imunogenita přípravku CARVYKTI byla hodnocena pomocí validovaného stanovení detekujícího vazbu protilátek proti přípravku CARVYKTI před dávkou a v několika časových bodech po infuzi. V souhrnných studiích (n=363) bylo 23 % (83/363) pacientů s příslušnými vzorky pozitivních na protilátky proti CAR, vzniklé při léčbě. Neexistuje žádný jasný důkaz, že pozorované protilátky proti CAR mají vliv na kinetiku počáteční expanze a perzistence přípravku CARVYKTI, jeho účinnost a bezpečnost.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře
sukl.gov.cz/nezadouciucinky
případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Ohledně známek nebo následků předávkování přípravkem CARVYKTI nejsou žádné údaje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XL05

Mechanismus účinku
Přípravek CARVYKTI je geneticky modifikovaná autologní imunoterapie založená na T-lymfocytech zaměřená proti BCMA, která zahrnuje přeprogramování vlastních T-lymfocytů pacienta pomocí transgenu kódujícího chimérický antigenní receptor (CAR), který identifikuje a eliminuje buňky exprimující BCMA. BCMA se primárně exprimuje na povrchu maligních buněk mnohočetného myelomu linie B i na B-lymfocytech pozdního stádia a na plazmatických buňkách. CAR protein přípravku CARVYKTI má dvě jednodoménové protilátky zaměřené na BCMA, které jsou navrženy tak, aby měly vysokou aviditu k lidskému BCMA, kostimulační doménu 4-1BB a cytoplazmatickou signalizační doménu CD3-zeta (CD3ζ). Při navázání na buňky exprimující BCMA navodí CAR aktivaci a expanzi T-lymfocytů a eliminaci cílových buněk.

Farmakodynamické účinky
In vitro ko-kultivační experimenty prokázaly, že ciltakabtagenem autoleucelem zprostředkovaná cytotoxicita a uvolnění cytokinů (interferon-gama, [IFN-γ], tumor nekrotizující faktor alfa [TNF-α], interleukin [IL]-2) byly závislé na BCMA.

Klinická účinnost a bezpečnost

CARTITUDE-1 (studie MMY2001)
MMY2001 byla otevřená, jednoramenná multicentrická studie fáze 1b/2 hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku CARVYKTI při léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostali nejméně 3 předchozí linie antimyelomové terapie, včetně inhibitoru proteazomu, imunomodulancia a protilátky proti CD38, a u nichž došlo 12. měsíc nebo do 12 měsíců po posledním režimu k progresi onemocnění. Pacienti se známým aktivním významným onemocněním centrálního nervového systému (CNS), včetně mnohočetného myelomu postihujícího CNS, nebo s takovým onemocněním v anamnéze, pacienti v minulosti vystavení jiným anti-BCMA terapiím, pacienti po alogenní transplantaci kmenových buněk během 6 měsíců před aferézou nebo na probíhající léčbě imunosupresivy, s clearance kreatininu < 40 ml/min, absolutní koncentrací lymfocytů < 300/µl, jaterními aminotransferázami > 3násobek horního limitu normálu, srdeční ejekční frakcí < 45 % nebo se závažnou infekcí byli ze studie vyloučeni.

Leukaferézu podstoupilo celkem 113 pacientů; přípravek CARVYKTI byl vyroben pro všechny pacienty. Šestnáct pacientů nebylo přípravkem CARVYKTI léčeno (n=12 po leukaferéze a n=4 po lymfodepleční terapii), a to buď z důvodu ukončení léčby ze strany pacienta (n=5), kvůli progresi onemocnění (n=2) nebo úmrtí (n=9).

U 97 léčených pacientů byl medián doby ode dne po přijetí materiálu získaného leukaferézou do výrobního zařízení do propuštění léčivého přípravku k infuzi 29 dní (rozmezí: 23 až 64 dní) a medián doby od počáteční leukaferézy do infuze přípravku CARVYKTI byl 47 dní (rozmezí: 41 až 167 dní).

Po leukaferéze a před podáním přípravku CARVYKTI byla u 73 z 97 pacientů (75 %) použita překlenovací léčba. Léčiva nejčastěji použitá jako překlenovací léčba (≥ 20 % pacientů) zahrnovala dexamethason: 62 pacientů (63,9 %), bortezomib: 26 pacientů (26,8 %), cyklofosfamid: 22 pacientů (22,7 %) a pomalidomid: 21 pacientů (21,6 %).

Přípravek CARVYKTI se podával v jednorázové i.v. infuzi 5 až 7 dní po zahájení lymfodepleční chemoterapie (cyklofosfamid 300 mg/m^2 intravenózně denně a fludarabin 30 mg/m^2 intravenózně denně po 3 dny). Devadesát sedm pacientů dostalo přípravek CARVYKTI s mediánem dávky $0,71 \times 10^6$ CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů/kg (rozmezí: 0,51 až $0,95 \times 10^6$ buněk/kg). Všichni pacienti byli k podání infuze přípravku CARVYKTI a po dobu nejméně 10 dní po ní hospitalizováni.

Tabulka 6: Souhrn demografických a výchozích charakteristik pacientů

Analyzovaný soubor	**Všichni léčení (n=97)**	**Všichni po leukaferéze (n=113)**
Věk (roky)		
Kategorie, n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65 – 75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Medián (rozmezí)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)
Pohlaví		
Muži n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Ženy n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Rasa		
Americký indián nebo původní obyvatel Aljašky	1 (1)	1 (1)
Asijec	1 (1)	1 (1)
Černoch nebo Afroameričan	17 (17,5)	17 (15)
Původní obyvatel Havaje nebo jiného tichomořského ostrova	1 (1)	1 (1)
Běloch	69 (71)	83 (73,5)
Smíšená	0	0
Neuvedeno	8 (8)	10 (9)
Skóre ECOG před infuzí n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
Stádium ISS při zahájení studie n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
Clearance kreatininu/eGFR (MDRD) (ml/min/1,73m^2) Medián (rozmezí)	88,44 (41,8; 242,9)	73,61 (36,2; 177,8)
Doba od prvotní diagnózy mnohočetného myelomu do zařazení (roky) Medián (rozmezí)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
Přítomnost extramedulárních plazmacytomů, n (%)		
Ano	13 (13)	NA[a]
Ne	84 (87)	NA[a]
Cytogenetické rizikové faktory při zahájení studie n (%)		
Standardní riziko	68 (70)	70 (62)
Vysoké riziko	23 (24)	28 (25)
Del17p	19 (20)	22 (19,5)
T(4;14)	3 (3)	5 (4)
T(14;16)	2 (2)	3 (3)
Není známo	6 (6)	15 (13)
Exprese BCMA v nádoru (%) Medián (rozmezí)	80 (20; 98)	80 (20; 98)

Počet linií předchozích terapií mnohočetného myelomu Medián (rozmezí)	6 (3, 18)	5 (3, 18)
Předchozí léčba PI+IMiD+protilátky proti CD38 n (%)	97 (100)	113 (100)
Předchozí autologní SCT n (%)	87 (90)	99 (88)
Předchozí alogenní SCT n (%)	8 (8)	8 (7)
Refrakterní v kterémkoli bodě k předchozí terapii n (%)	97 (100)	113 (100)
Refrakterní k PI+IMiD+protilátky proti CD38 n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Refrakterní k poslední linii předchozí terapie n (%)	96 (99)	112 (99)

ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; ISS= International Staging System; PI= inhibitor proteazomu; IMiD= imunomodulační léčivo; SCT= transplantace kmenových buněk; NA= neuplatňuje se.

[a] Plazmacytomy nebyly do doby před lymfodeplecí hodnoceny.

Výsledky účinnosti byly založeny na celkové míře odpovědi stanovené nezávislou posudkovou komisí za využití kritérií IMWG (viz tabulka 7).

Tabulka 7: Výsledky účinnosti ve studii MMY2001

Analyzovaný soubor	**Všichni léčení (n=97)**	**Všichni po leukaferéze (n=113)**
Celková míra odpovědi (sCR[a] + VGPR + PR) n (%) 95% interval spolehlivosti (%)	95 (97,9) (92,7; 99,7)	95 (84,1) (76,0; 90,3)
Striktní úplná odpověď (sCR)[a] n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR) n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
Částečná odpověď (PR) n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
Trvání odpovědi (DOR) (měsíce)[b] Medián (95% CI)	NE (28,3; NE)	-
DOR, pokud nejlepší odpověď je sCR[a] (měsíce) Medián (95% CI)	NE (28,3; NE)	-
Doba do odpovědi (měsíce) Medián (rozmezí)	0,95 (0,9; 10,7)	-
Míra negativity MRD n (%) 95% CI (%)	56 (57,7) (47,3; 67,7)	56 (49,6) (40,0; 59,1)
MRD negativní pacienti s sCR n (%)[c] 95% CI (%)	42 (43,3) (33,3; 53,7)	42 (37,2) (28,3; 46,8)

CI=interval spolehlivosti; MRD= minimální reziduální choroba; NE= nelze odhadnout

Poznámky: na základě mediánu trvání sledování až 28 měsíců

[a] Všechny úplné odpovědi byly striktní úplné odpovědi.

[b] Odhadovaná míra DOR byla 60,3 % (95% CI: 49,6 %, 69,5 %) po 24 měsících a 51,2 % (95% CI: 39,0 %, 62,1 %) po 30 měsících.

[c] Zvažují se pouze hodnocení MRD (testovací práh 10^{-5}) během 3 měsíců po dosažení CR/sCR do úmrtí/progrese/následné terapie (exkluzivně). Všechny úplné odpovědi byly striktní úplné odpovědi. Míra negativity MRD [(%) 95% interval spolehlivosti] u vyhodnotitelných pacientů (n=61) byla 91,8 % (81,9 %; 97,3 %).

CARTITUDE-4 (studie MMY3002)

MMY3002 je randomizovaná, otevřená, multicentrická studie fáze 3 hodnotící účinnost přípravku CARVYKTI při léčbě pacientů s relabujícím mnohočetným myelomem refrakterním na lenalidomid, kteří předtím dostali nejméně 1 předchozí linii léčby zahrnující inhibitor proteazomu a imunomodulační látku. Celkem bylo randomizováno 419 pacientů, kteří dostávali buď sekvenci aferézy, překlenovací léčby, lymfodeplece a přípravku CARVYKTI (n=208) nebo standardní péči, která podle volby lékaře zahrnovala daratumumab, pomalidomid a dexamethason nebo bortezomib, pomalidomid a dexamethason (n=211).

Ze studie byli vyloučeni pacienti se známým aktivním postižením centrálního nervového systému nebo s postižením centrálního nervového systému v anamnéze, s klinickými známkami zasažení meningů mnohočetným myelomem, s Parkinsonovou chorobou nebo jinou neurodegenerativní poruchou v anamnéze, s předchozí expozicí jiným terapiím zaměřeným proti BCMA nebo CAR-T

buněčné terapii zaměřené na jakýkoli cíl, s alogenní transplantací kmenových buněk během 6 měsíců před aferézou nebo s probíhající léčbou imunosupresivy nebo s autologní transplantací kmenových buněk během 12 týdnů před aferézou.

Ze 419 pacientů, kteří byli randomizováni (208 do skupiny léčené přípravkem CARVYKTI a 211 do skupiny se standardní péčí), bylo 57 % mužů, 75 % byli běloši, 3 % byli černoši nebo Afroameričané a 7 % byli Hispánci nebo Latinoameričané. Medián věku pacientů byl 61 let (rozmezí: 28 až 80 let). Pacienti dostali medián 2 (rozmezí: 1 až 3) předchozích linií léčby a 85 % pacientů předtím podstoupilo autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT). Devadesát devět procent pacientů bylo refrakterních vůči poslední linii předchozí léčby. Čtyřicet osm procent bylo refrakterní vůči inhibitoru proteazomu (PI) a 100 % bylo refrakterních vůči imunomodulační látce.

Všech 208 pacientů randomizovaných v rameni léčeném přípravkem CARVYKTI podstoupilo aferézu. Po aferéze a před podáním přípravku CARVYKTI dostalo všech 208 randomizovaných pacientů protokolem určenou překlenovací léčbu (standardní péči). Z těchto 208 pacientů 12 nebylo přípravkem CARVYKTI léčeno kvůli progresivnímu onemocnění (n=10) nebo úmrtí (n=2) a u 20 došlo k progresi před infuzí přípravku CARVYKTI, ale byli schopni přípravek CARVYKTI dostat jako následnou terapii.

U 176 pacientů, kteří dostali přípravek CARVYKTI jako hodnocenou léčbu, byl medián doby ode dne obdržení materiálu z aferézy ve výrobním zařízení do propuštění přípravku k infuzi 44 dní (rozmezí: 25 až 127 dní) a medián doby od první aferézy do infuze přípravku CARVYKTI byl 79 dní (rozmezí: 45 dní až 246 dní).

Přípravek CARVYKTI se podával jako jednorázová i.v. infuze 5 až 7 dní po zahájení lymfodepleční chemoterapie (cyklofosfamid 300 mg/m^2 intravenózně denně a fludarabin 30 mg/m^2 intravenózně denně po 3 dny) s mediánem dávky $0,71\times10^6$ CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů/kg (rozmezí: 0,39 až $1,07\times10^6$ buněk/kg).

Primárním měřítkem účinnosti bylo přežití bez progrese onemocnění (PFS) analyzované na základě analýzy souboru ITT (Intent-To-Treat Analysis Set). Po mediánu sledování 15,9 měsíce byl medián PFS 11,8 měsíce (95% CI: 9,7; 13,8) v rameni léčeném standardní péčí a nelze určit (NE) (95% CI: 22,8; NE) v rameni léčeném přípravkem CARVYKTI (poměr rizik: 0,26 [95% CI: 0,18; 0,38], p-hodnota < 0,0001). Odhadovaná míra PFS po 12 měsících byla 75,9 % (95% CI: 69,4 %; 81,1 %) v rameni léčeném přípravkem CARVYKTI a 48,6 % (95% CI: 41,5 %; 55,3 %) v rameni léčeném standardní péčí. V rameni léčeném přípravkem CARVYKTI nebylo odhadovaného mediánu trvání odpovědi (DOR) dosaženo. V rameni léčeném standardní péčí byl odhadovaný medián DOR 16,6 měsíce (95% CI: 12,9; NE). Po mediánu sledování 15,9 měsíce, byl medián celkového přežití (OS) NE (95% CI: NE; NE) v rameni léčeném přípravkem CARVYKTI a 26,7 měsíce (95% CI: 22,5; NE) v rameni léčeném standardní péčí (poměr rizik: 0,78 [95% CI: 0,50; 1,20]; p-hodnota = 0,2551).

Ze 176 pacientů léčených přípravkem CARVYKTI jako hodnocenou léčbou nebyl medián přežití bez progrese onemocnění (PFS) odhadnutelný (95% CI: nelze odhadnout, nelze odhadnout) s 12měsíční mírou PFS 89,7 %. Celková míra odpovědi (ORR) u těchto pacientů byla 99,4 % (95% CI: 96,9 %; 100,0 %). Míra CR/sCR byla 86,4 % (95% CI: 80,4 %; 91,1 %).

Aktualizované výsledky účinnosti ve studii MMY3002
Při protokolem specifikované druhé průběžné analýze studie MMY3002 s mediánem sledování 33,6 měsíce nebylo v rameni léčeném přípravkem CARVYKTI mediánu PFS dosaženo. Mediánu OS nebylo dosaženo v ani jednom rameni. Jednorázová infuze přípravku CARVYKTI vykazuje statisticky významné zlepšení OS u účastníků léčených přípravkem CARVYKTI v porovnání se standardní terapií. Výsledky PFS jsou uvedeny v tabulce 8 a na obrázku 1. Výsledky OS jsou uvedeny v tabulce 8 a na obrázku 2.

Tabulka 8: Souhrn výsledků účinnosti ve studii MMY3002 (analýza souboru Intent-To-Treat)

	CARVYKTI	**Standardní péče**

	(n=208)	(n=211)
Přežití bez progrese onemocnění[a,b]		
Počet příhod, n (%)	89 (42,8)	153 (72,5)
Medián, měsíce [95% CI][c]	NE [34,5; NE]	11.8 [9,7; 14,0]
Poměr rizik [95% CI][d]	0,29 [0,22; 0,39]	
Míra úplné nebo lepší dopovědi[b,e], % [95% CI]	73,1 [66,5; 79,0]	21,8 [16,4; 28,0]
p-hodnota[f]	< 0,0001	
Míra celkové odpovědi (ORR)[b,e], % [95% CI]	84,6 [79,0; 89,2]	67,3 [60,5; 73,6]
p-hodnota[f]	< 0,0001	
Celková míra negativity[e], % [95% CI]	60,6 [53,6; 67,3]	15,6 [11,0; 21,3]
p-hodnota[g]	< 0,0001	
Celkové přežití (OS)[a]		
Počet příhod (%)	50 (24,0%)	83 (39,3%)
Počet cenzorovaných (%)	158 (76,0%)	128 (60,7%)
Medián, měsíce [95% CI][c]	NE [NE, NE]	NE [37,75; NE]
Poměr rizik [95% CI][h]	0,55 [0,39; 0,79]	
p-hodnota[i]	0,0009	

Klíč: NE = nelze odhadnout, CI = interval spolehlivosti.

Poznámky: Analyzovaný soubor ITT (Intent-to-treat) se sestává ze subjektů randomizovaných do studie.

[a] Sekundární interim analýza (data cut-off: 01. května 2024), s mediánem doby sledování 33,6 měsíce.

[b] Podle konsenzu International Myeloma Working Group (IMWG), hodnoceno počítačovým algoritmem

[c] Kaplanův-Meierův odhad

[d] Na základě stratifikovaného Coxova proporčního modelu rizik zahrnujícího pouze příhody PFS, ke kterým došlo více než 8 týdnů po randomizaci. Poměr rizik < 1 ukazuje na výhodu v rameni léčeném přípravkem CARVYKTI. Ve všech stratifikovaných analýzách byla stratifikace založena na volbě zkoušejícího (PVd nebo DPd), stupni ISS (I, II, III) a počtu předchozích linií (1 vs. 2 nebo 3) podle randomizace.

[e] Primární analýza (data cut-off: 01. listopadu 2022), s mediánem doby sledování 15,9 měsíce.

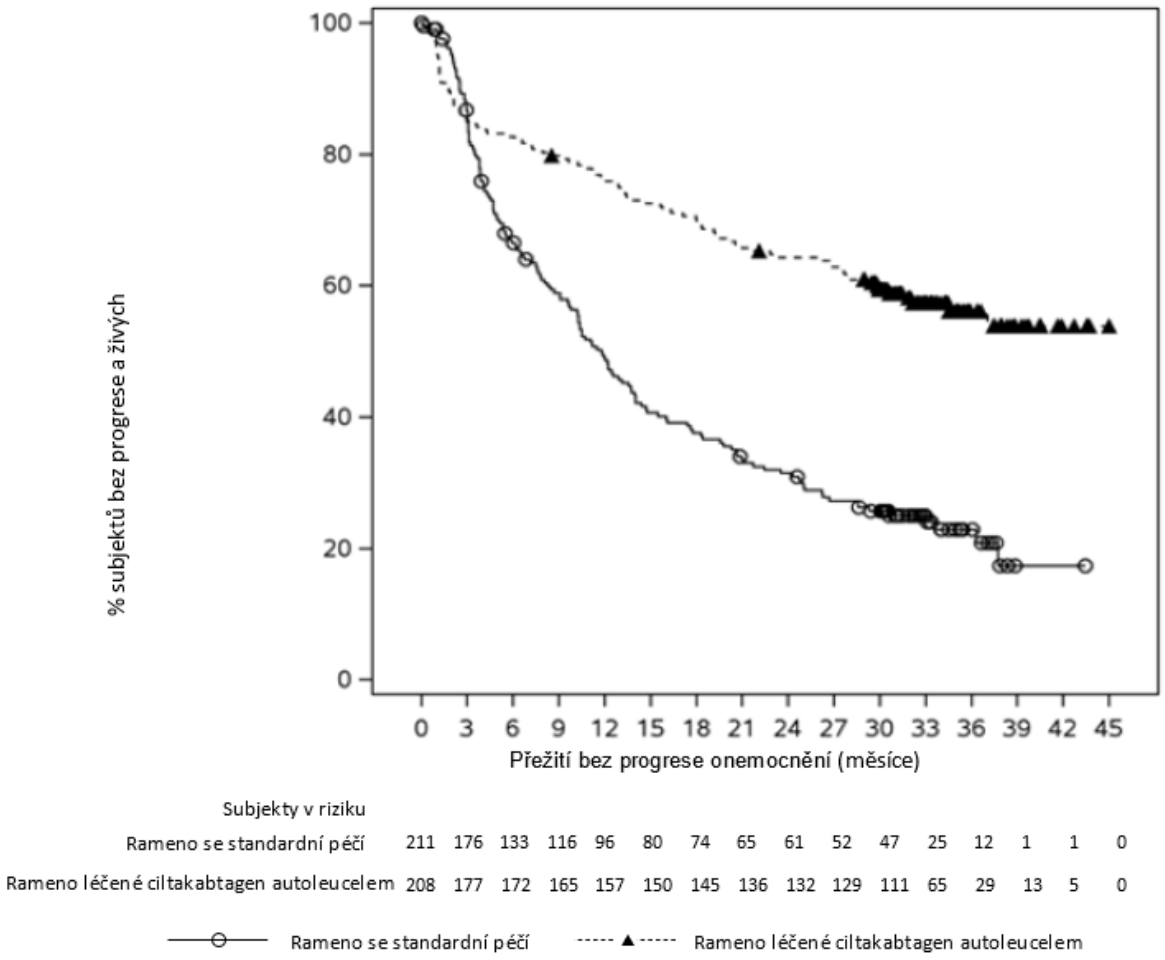
[f] Stratifikovaný Cochranův-Mantelův-Haenszelův chí-kvadrát test

[g] Fisherův exaktní test

[h] Poměr rizik a 95% CI z Coxova proporčního modelu rizik s léčbou jako jedinou objasňující proměnnou a stratifikovaného podle volby zkoušejícího (PVd nebo DPd), stupně ISS (I, II, III) a počtu předchozích linií (1 vs. 2 nebo 3) podle randomizace. Poměr rizik < 1 ukazuje na výhodu v rameni léčeném přípravkem CARVYKTI.

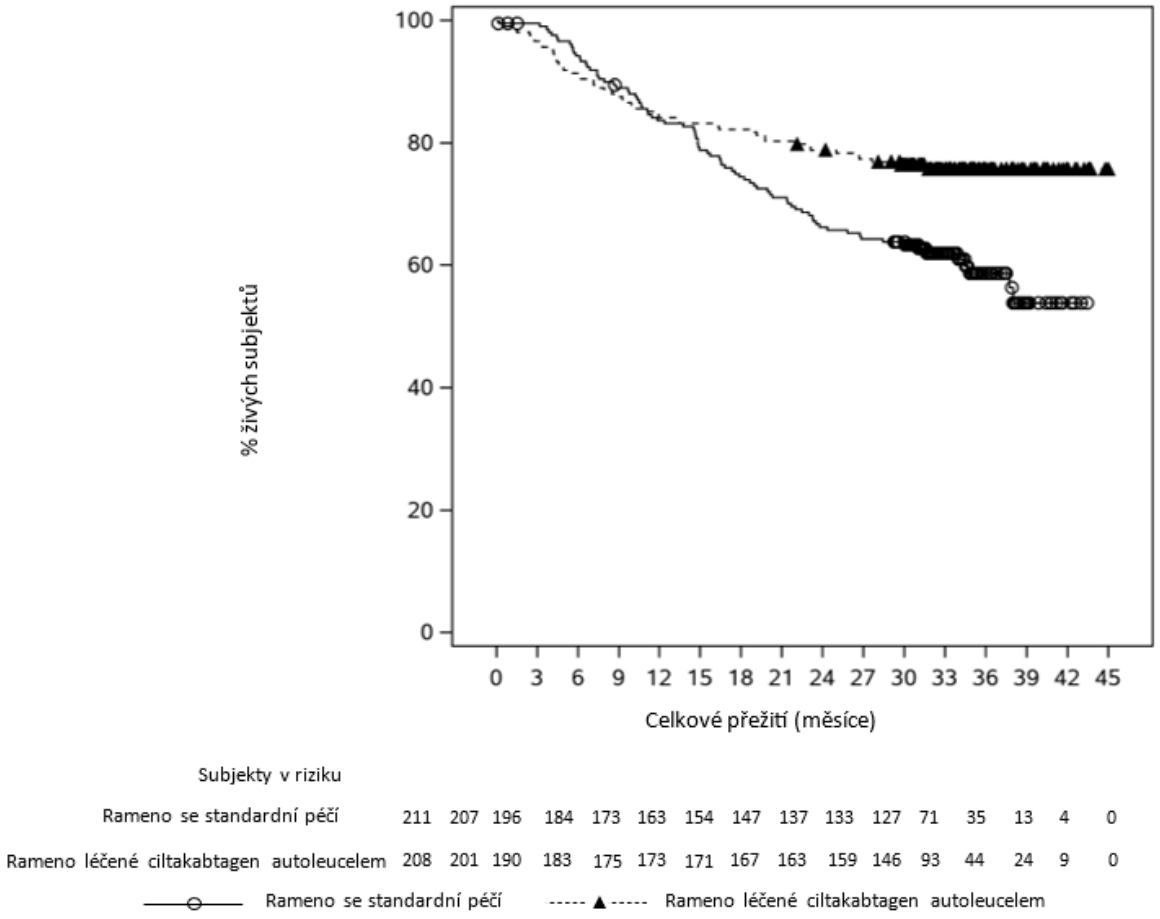
[i] P-hodnota je založena na log-rank testu stratifikovaném podle volby zkoušejícího (PVd nebo DPd), stupně ISS (I, II, III) a počtu předchozích linií (1 vs. 2 nebo 3) podle randomizace.

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka aktualizovaných výsledků PFS; analyzovaný soubor ITT (Intent-to-Treat) (studie MMY3002)



Poznámky: PFS je založeno na sekundární interim analýze s mediánem doby sledování 33,6 měsíce. Analyzovaný soubor ITT (Intent-to-treat) se sestává ze subjektů randomizovaných do studie.
Klíč: rameno léčené standardní péčí = PVd nebo DPd; rameno léčené ciltakabtagenem autoleucelem = sekvence aferézy, překlenovací terapie (PVd nebo DPd), lymfodepleční přípravný režim (cyklofosfamid a fludarabin) a infuze cilta-celu.
Klíč: PVd = pomalidomid-bortezomib-dexamethason; DPd = daratumumab-pomalidomid-dexamethason.

Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka aktualizovaných výsledků celkového přežití; analyzovaný soubor ITT (Intent-to-Treat) (studie MMY3002)



Poznámky: OS je založeno na sekundární interim analýze s mediánem doby sledování 33,6 měsíce. Analyzovaný soubor ITT (Intent-to-treat) sestává ze subjektů randomizovaných do studie.
Klíč: rameno léčené standardní péčí = PVd nebo DPd; rameno léčené ciltakabtagenem autoleucelem = sekvence aferézy, překlenovací terapie (PVd nebo DPd), lymfodepleční přípravný režim (cyklofosfamid a fludarabin) a infuze cilta-celu.
Klíč: PVd = pomalidomid-bortezomib-dexamethason; DPd = daratumumab-pomalidomid-dexamethason.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem CARVYKTI u všech podskupin pediatrické populace s mnohočetným myelomem (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku CARVYKTI byla ve studii MMY2001 hodnocena u 97 dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem léčených jednorázovou infuzí přípravku CARVYKTI s mediánem dávky 0,71 × 10^6 CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů/kg (rozmezí: 0,51 × 10^6 až 0,95 × 10^6 buněk/kg).

Po jednorázové infuzi vykazoval přípravek CARVYKTI počáteční fázi expanze následovanou rychlým poklesem a pak pomalejším poklesem. Byla nicméně pozorována vysoká interindividuální variabilita.

Tabulka 9: Farmakokinetické parametry přípravku CARVYKTI u pacientů s mnohočetným myelomem

Parametr	Souhrnná statistika	n=97
C_{max} (kopií/µg genomické DNA)	Průměr (SD), n	48692 (27174), 97
t_{max} (den)	Medián (rozmezí), n	12,71 (8,73 – 329,77), 97
$AUC_{0\text{-}28d}$ (kopií*den/µg genomické DNA)	Průměr (SD), n	504496 (385380), 97
$AUC_{0\text{-poslední}}$ (kopií*den/µg genomické DNA)	Průměr (SD), n	1098030 (1387010), 97
$AUC_{0\text{-}6m}$ (kopií*den/µg genomické DNA)	Průměr (SD), n	1033373 (1355394), 96
$t_{1/2}$ (den)	Průměr (SD), n	23,5 (24,2), 42
$t_{poslední}$ (den)	Medián (rozmezí), n	125,90 (20,04 – 702,12), 97

Po buněčné expanzi byla u všech pacientů pozorována perzistenční fáze přípravku CARVYKTI. V době analýzy (n=65) byl medián doby návratu hladin transgenního CAR v periferní krvi na výchozí hladinu před podáním dávky přibližně 100 dní (rozmezí: 28-365 dní) po infuzi. Farmakokinetika přípravku CARVYKTI byla hodnocena u 176 dospělých pacientů s mnohočetným myelomem refrakterním na lenalidomid ve studii MMY3002 a byla obecně konzistentní s farmakokinetikou ve studii MMY2001.

Detekovatelné expozice přípravku CARVYKTI v kostní dřeni ukazují na distribuci přípravku CARVYKTI ze systémového oběhu do kostní dřeně. Podobně jako u hladin transgenu v krvi, hladiny transgenu v kostní dřeni klesaly v čase a vykazovaly vysokou interindividuální variabilitu.

Zvláštní populace
Farmakokinetika přípravku CARVYKTI (C_{max} a $AUC_{0\text{-}28d}$) nebyla ovlivněna věkem (rozmezí: 27 až 78 let, včetně pacientů < 65 let věku (n=215; 64,8 %), 65 až 75 let (n=105; 31,6 %) a > 75 let věku (n=12; 3,6 %).

Podobně nebyla farmakokinetika přípravku CARVYKTI (C_{max} a $AUC_{0\text{-}28d}$) ovlivněna pohlavím, tělesnou hmotností ani rasou.

Porucha funkce ledvin
Studie přípravku CARVYKTI při poruše funkce ledvin nebyly provedeny. C_{max} a $AUC_{0\text{-}28d}$ přípravku CARVYKTI u pacientů s mírnou dysfunkcí ledvin (60 ml/min ≤ clearance kreatininu [CRCL] < 90 ml/min) nebo se středně těžkou dysfunkcí ledvin (30 ml/min ≤ clearance kreatininu < 60 ml/min) byly podobné jako u pacientů s normální funkcí ledvin (CRCL ≥ 90 ml/min).

Porucha funkce jater
Studie přípravku CARVYKTI při poruše funkce jater nebyly provedeny. C_{max} a $AUC_{0\text{-}28d}$ přípravku CARVYKTI byly u pacientů s mírnou dysfunkcí jater [(celkový bilirubin ≤ horní limit normálu (ULN) a aspartátaminotransferáza > ULN) nebo (ULN < celkový bilirubin ≤ 1,5násobek ULN)] a pacientů s normální funkcí jater podobné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přípravek CARVYKTI zahrnuje upravené lidské T-lymfocyty; proto neexistují žádná reprezentativní *in vitro* stanovení, *ex vivo* modely ani *in vivo* modely, které by mohly přesně řešit toxikologické charakteristiky humánního přípravku. Proto nebyly tradiční toxikologické studie používané při vývoji léčivých přípravků provedeny.

Karcinogenita a mutagenita
Studie genotoxicity ani karcinogenity nebyly provedeny.

Riziko inzerční mutageneze vznikající při výrobě přípravku CARVYKTI po transdukci autologních lidských T-lymfocytů integrujícím lentivirovým vektorem (LV) bylo posouzeno vyhodnocením integračního vzoru vektoru v přípravku CARVYKTI před infuzí. Tato analýza místa inzerce genomu byla provedena na přípravcích CARVYKTI ze 7 vzorků od 6 pacientů s mnohočetným myelomem a

ze 3 vzorků od 3 zdravých dárců. Žádné důkazy preferenční integrace poblíž dotčených genů nebyly zjištěny.

Reprodukční toxikologie
Žádné studie reprodukční a vývojové toxicity na zvířatech nebyly s přípravkem CARVYKTI provedeny.
Studie s cílem vyhodnotit vliv přípravku CARVYKTI na fertilitu nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Cryostor CS5 (obsahuje dimethylsulfoxid)

6.2 Inkompatibility

Z důvodů neexistence studií kompatibility se tento léčivý přípravek nesmí mísit s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

9 měsíců.

Po rozmrazení: maximálně 2,5 hodiny při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C). Infuze přípravku CARVYKTI se musí začít podávat ihned po rozmrazení a dokončit do 2,5 hodiny.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek CARVYKTI se musí uchovávat a přepravovat v plynné fázi kapalného dusíku (≤ -120 °C) a musí zůstat zmrazený, dokud nebude pacient připraven k léčbě, aby se zajistilo, že k podání pacientovi budou k dispozici životaschopné buňky.
Rozmrazeným léčivým přípravkem se nesmí třepat, nesmí se znovu zmrazovat ani dávat do chladničky.

Infuzní vak uchovávejte v hliníkové kryokazetě.
Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rozmrazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

Infuzní vak z ethylen-vinyl-acetátu (EVA) s utěsněnou doplňovací trubicí a dvěma přístupnými porty pro bodec obsahující buď 30 ml (50 ml vak) nebo 70 ml (250 ml vak) buněčné disperze.
Jeden infuzní vak je zabalen v hliníkové kryokazetě.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek CARVYKTI se nesmí ozařovat, protože ozáření by léčivý přípravek mohlo inaktivovat.

Opatření, která je nutno učinit při zacházení s přípravkem nebo před jeho podáním
Přípravek CARVYKTI musí být na pracovišti přepravován v uzavřených, nerozbitných a nepropustných nádobách.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří zachází s přípravkem CARVYKTI, musí přijmout příslušná opatření (nosit rukavice, ochranný oděv a ochranu očí), aby se zamezilo přenosu infekčních onemocnění.
Přípravek CARVYKTI musí být uchováván vždy při teplotě ≤ -120 °C, dokud nebude obsah vaku rozmrazen k infuzi.

Příprava před podáním

Načasování rozmrazení a podání přípravku CARVYKTI infuzí se má zkoordinovat; čas infuze se má potvrdit předem a čas zahájení rozmrazování se musí upravit tak, aby byl přípravek CARVYKTI k dispozici pro infuzi, až bude pacient připravený. Léčivý přípravek se má podat ihned po rozmrazení a infuze se má dokončit do 2,5 hodiny po rozmrazení.

- Před přípravou přípravku CARVYKTI je třeba potvrdit totožnost pacienta tak, že se jeho totožnost porovná s identifikátory pacienta na kryokazetě přípravku CARVYKTI a na informačním listu šarže. Infuzní vak přípravku CARVYKTI se nemá z kryokazety vyjmout, pokud informace na štítku specifickém pro pacienta neodpovídají určenému pacientovi.
- Jakmile se identifikace pacienta potvrdí, má se infuzní vak přípravku CARVYKTI vyjmout z kryokazety.
- Infuzní vak je třeba před a po rozmrazení zkontrolovat, zda není porušena celistvost obalu, jako jsou trhliny nebo praskliny. Pokud je vak poškozený, přípravek nepodávejte a kontaktujte společnost **Janssen-Cilag International NV**.

Rozmrazování

- Před rozmrazováním se má infuzní vak vložit do uzavíratelného plastového vaku.
- Přípravek CARVYKTI se má rozmrazovat při teplotě 37 °C ± 2 °C pomocí vodní lázně nebo zařízení pro rozmrazování za sucha, dokud v infuzním vaku nebude žádný viditelný led. Celková doba od zahájení rozmrazování do jeho dokončení nesmí přesáhnout 15 minut.
- Infuzní vak se má vyjmout z uzavíratelného plastového vaku a osušit. Obsah infuzního vaku se má jemně promíchat, aby se dispergovaly shluky buněčného materiálu. Pokud viditelné shluky buněčného materiálu přetrvávají, má se obsah vaku nadále jemně mísit. Malé shluky buněčného materiálu se musí dispergovat jemným ručním mísením. Přípravek CARVYKTI se před infuzí nesmí přefiltrovávat do jiné nádoby, propírat, odstřeďovat a/nebo resuspendovat v novém médiu.
- Po rozmrazení se léčivý přípravek nesmí znovu zmrazovat ani dávat do chladničky.

Podávání

- Přípravek CARVYKTI je určen pouze k jednorázovému autologním podání.
- Před infuzí a během období zotavování zajistěte, aby byl k dispozici tocilizumab a vybavení pro léčbu naléhavých stavů.
- Potvrďte pacientovu totožnost porovnáním s identifikátory pacienta na infuzním vaku přípravku CARVYKTI a na informačním listu šarže. Přípravek CARVYKTI nepodávejte, pokud informace na štítku specifickém pro pacienta neodpovídá určenému pacientovi.
- Po rozmrazení se musí celý obsah vaku přípravku CARVYKTI podat intravenózní infuzí během 2,5 hodiny při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) za pomoci infuzních souprav vybavených in-line filtrem. Infuze obvykle trvá méně než 60 minut.
- NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.
- Během infuze přípravku CARVYKTI obsah vaku jemně míchejte, aby se dispergovaly shluky buněk.
- Po podání celého obsahu vaku s přípravkem infuzní hadičku, včetně in-line filtru, propláchněte injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby se zajistilo, že se podá všechen léčivý přípravek.

Opatření, která jsou nutná přijmout k likvidaci léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který se dostal do styku s přípravkem CARVYKTI (tuhý a tekutý odpad), se musí zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem v souladu s místními pokyny k zacházení s materiálem lidského původu a musí se takto i likvidovat.

Opatření v případě náhodné expozice

Při náhodné expozici musí být dodrženy místní pokyny k zacházení s materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které se dostaly do styku s přípravkem CARVYKTI, se musí dekontaminovat příslušným dezinfekčním prostředkem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1648/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. května 2022
Datum posledního prodloužení registrace: 11. března 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

10/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.