

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CARVYKTI $3,2 \times 10^6$ – $1,0 \times 10^8$ Zellen Infusionsdispersion.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) ist ein genetisch modifiziertes, auf autologen Zellen basierendes Produkt, das T-Zellen enthält, die *ex vivo* mit einem replikationsinkompetenten lentiviralen Vektor transduziert wurden, der für einen chimären Antigenrezeptor (CAR) gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA, B-Cell maturation Antigen) kodiert. Dieser CAR enthält zwei Einzeldomänen-Antikörper, die mit einer co-stimulatorischen 4-1BB-Domäne und einer CD3-zeta-Signaldomäne verbunden sind.

2.2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel mit CARVYKTI enthält ciltacabtagene autoleucel in einer chargenabhängigen Konzentration an autologen T-Zellen, die genetisch so modifiziert wurden, dass sie einen gegen BCMA gerichteten chimären Antigenrezeptor exprimieren (CAR-positive, lebensfähige T-Zellen) (siehe Abschnitt 4.2). Das Arzneimittel ist in einem Infusionsbeutel verpackt, der eine Zell-Infusionsdispersion von $3,2 \times 10^6$ bis $1,0 \times 10^8$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen enthält, die in einer Kryokonservierungslösung suspendiert sind.

Ein Infusionsbeutel enthält 30 ml oder 70 ml Infusionsdispersion.

Die zelluläre Zusammensetzung und die finale Zellzahl hängen vom Körpergewicht des Patienten ab und variieren zwischen den einzelnen patientenindividuellen Chargen. Zusätzlich zu T-Zellen können Natürliche Killer (NK)-Zellen vorhanden sein.

Die quantitativen Angaben zu dem Arzneimittel, einschließlich der Gesamtkonzentration lebensfähiger Zellen, des Dispersionsvolumens und der Gesamtzahl der CAR-positiven Zellen pro Beutel und gelieferter Dosis, sind dem Chargeninformationsblatt zu entnehmen, welches der für den Transport von CARVYKTI verwendeten Kryokassette beigelegt ist.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Dosis CARVYKTI enthält 0,05 ml Dimethylsulfoxid (DMSO) pro ml und Kanamycin-Rückstände (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion

Eine farblose bis weiße Dispersion, die Schattierungen von Weiß, Gelb und Rosa enthält.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CARVYKTI ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

CARVYKTI muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden.

Die Therapie soll unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal begonnen und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen hat und das für die Anwendung von CARVYKTI und das Management von Patienten, die mit CARVYKTI behandelt werden, geschult ist.

Vor der Infusion muss das qualifizierte Behandlungszentrum mindestens 1 Dosis Tocilizumab für den Fall eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS) bereithalten, wobei innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorherigen Dosis eine weitere Dosis zur Verfügung stehen muss (siehe Abschnitt 4.4). Für den Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses gemäß der Liste für Lieferengpässe der Europäischen Arzneimittelagentur nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeigneten Alternativmaßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS verfügbar sein.

Vor der Infusion und während der Erholungsphase muss eine Notfallausrüstung verfügbar sein.

Dosierung

CARVYKTI ist zur autologen Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung besteht aus einer Einzeldosis zur Infusion, die eine Dispersion von CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen in einem Infusionsbeutel enthält.

Die Zieldosis beträgt $0,75 \times 10^6$ CAR-positiv lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht (aber nicht mehr als $1,0 \times 10^8$ CAR-positiv lebensfähige T-Zellen).

Patienten mit einem Gewicht von 100 kg und darunter: $0,5 - 1,0 \times 10^6$ CAR-positiv lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht.

Patienten mit einem Gewicht über 100 kg: $0,5 - 1,0 \times 10^8$ CAR-positiv lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Gewicht).

Weitere Informationen zur Dosis finden Sie auf dem beiliegenden Chargeninformationsblatt (LIS, Lot Information Sheet).

Bridging-Therapie (Überbrückungstherapie)

Vor der Infusion mit CARVYKTI ist eine Bridging-Therapie nach Ermessen des Verordners in Betracht zu ziehen, um die Tumorlast zu verringern oder die Erkrankung zu stabilisieren (siehe Abschnitt 4.4).

Vorbehandlung (Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion)

Das Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion muss aufgeschoben werden, wenn ein Patient schwerwiegende Nebenwirkungen von vorangegangenen Bridging-Therapien aufweist (einschließlich klinisch relevanter aktiver Infektionen, kardialer Toxizität und pulmonaler Toxizität) (siehe Abschnitt 5.1).

Vor Einleitung des Behandlungsschemas zur Lymphozytendepletion muss die Verfügbarkeit von CARVYKTI bestätigt sein.

Das Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus Cyclophosphamid 300 mg/m^2 intravenös und Fludarabin 30 mg/m^2 intravenös, soll täglich über 3 Tage angewendet werden. Die CARVYKTI-Infusion soll 5 bis 7 Tage nach Beginn des Behandlungsschemas zur

Lymphozytendepletion erfolgen. Wenn das Abklingen der durch das Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion verursachten Toxizitäten auf Grad 1 oder weniger länger als 14 Tage dauert und es dadurch zu Verzögerungen bei der CARVYKTI-Anwendung kommt, soll das Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion frühestens 21 Tage nach der ersten Dosis des ersten Lymphozytendepletionsschemas erneut angewendet werden. Für Dosisanpassungen von Cyclophosphamid und Fludarabin siehe die entsprechenden Fachinformationen von Cyclophosphamid und Fludarabin.

Prämedikation

Die folgenden Arzneimittel zur Prämedikation sollen allen Patienten 30 bis 60 Minuten vor der CARVYKTI-Infusion gegeben werden:

- Antipyretikum (650 bis 1 000 mg orales oder intravenöses Paracetamol)
- Antihistaminikum (25 bis 50 mg orales oder intravenöses Diphenhydramin oder Äquivalent).

Die Anwendung prophylaktischer systemischer Kortikosteroide soll vermieden werden, da sie die Wirkung von CARVYKTI beeinträchtigen können.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten, die seropositiv für das Hepatitis-B-Virus (HBV), das Hepatitis-C-Virus (HCV) oder das humane Immundefizienz-Virus (HIV) sind

Es liegen derzeit keine Erfahrungen mit der Herstellung von CARVYKTI für Patienten mit positiver Testung auf HIV-, aktive HBV- oder aktive HCV-Infektion vor. Das Screening auf HBV, HCV und HIV sowie auf andere infektiöse Erreger muss vor der Entnahme von Zellen für die Herstellung durchgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CARVYKTI bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

CARVYKTI ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Verwenden Sie KEINEN leukozytendepletierenden Filter.

Vorbereitung von CARVYKTI für die Infusion

Vor der Infusion und während der Erholungsphase muss sichergestellt sein, dass Tocilizumab oder eine geeignete Alternative für den Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses gemäß der Liste für Lieferengpässe der Europäischen Arzneimittelagentur nicht verfügbar ist, und eine Notfallausrüstung verfügbar sind.

Vor der Infusion muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patientenangaben auf der CARVYKTI-Kryokassette, dem Infusionsbeutel und dem Chargeninformationsblatt übereinstimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Das Arzneimittel darf bis zur Anwendung nicht aufgetaut werden. Das Auftauen von CARVYKTI und die Infusion müssen zeitlich aufeinander abgestimmt werden. Die Startzeit der Infusion muss im Voraus festgelegt werden, und der Startzeitpunkt für das Auftauen muss so angepasst werden, dass CARVYKTI für die Infusion verfügbar ist, wenn der Patient bereit ist. Das Arzneimittel muss unmittelbar nach dem Auftauen angewendet werden und die Infusion muss innerhalb von 2,5 Stunden nach dem Auftauen abgeschlossen sein.

Ausführliche Hinweise zur Vorbereitung, zur Anwendung, zu Maßnahmen bei unbeabsichtigter Exposition und zur Entsorgung von CARVYKTI, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Gegenanzeigen der lymphozytendepletierenden Chemotherapie und der unterstützenden Therapie sind zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Es gelten die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit von zellbasierten Arzneimitteln für neuartige Therapien. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach Ablauf des Verfalldatums des Arzneimittels aufbewahrt werden.

Allgemeines

Autologe Anwendung

CARVYKTI ist ausschließlich zur autologen Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen bei anderen Patienten angewendet werden. CARVYKTI darf nicht infundiert werden, wenn die Angaben auf den Produktetiketten und dem Chargeninformationsblatt nicht mit der Identität des Patienten übereinstimmen.

Klinische Beurteilung vor der CARVYKTI-Infusion

Die CARVYKTI-Infusion soll aufgeschoben werden, wenn auf einen Patienten einer der folgenden Punkte zutrifft:

- eine klinisch relevante aktive Infektion.
- nicht-hämatologische Toxizitäten Grad ≥ 3 durch das Cyclophosphamid- und Fludarabin-Lymphozytendepletionsschema, mit Ausnahme von Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe oder Obstipation Grad 3. Die CARVYKTI-Infusion soll bis zum Abklingen dieser Ereignisse auf Grad ≤ 1 aufgeschoben werden.
- aktive Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD).

Patienten mit aktiver oder früherer klinisch relevanter Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) oder unzureichender Nieren-, Leber-, Lungen- oder Herzfunktion sind wahrscheinlich anfälliger für die Folgen der nachfolgend beschriebenen Nebenwirkungen und benötigen besondere Aufmerksamkeit. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von CARVYKTI bei Patienten mit multiplem Myelom mit ZNS-Beteiligung oder anderen vorbestehenden, klinisch bedeutsamen ZNS-Erkrankungen vor. Die Wirksamkeit und Sicherheit von CARVYKTI bei Patienten, die zuvor andere Anti-BCMA-Behandlungen erhalten haben, ist nicht bekannt. Es liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von CARVYKTI bei erneut behandelten Patienten vor.

Überwachung nach der Infusion

Patienten sollen nach der CARVYKTI-Infusion 14 Tage lang täglich in einer qualifizierten klinischen Einrichtung und dann regelmäßig für weitere 2 Wochen nach der CARVYKTI-Infusion auf Anzeichen und Symptome eines CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten sind anzuweisen, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine release syndrome, CRS)

Nach der CARVYKTI-Infusion kann ein Zytokin-Freisetzungssyndrom mit tödlichen oder lebensbedrohlichen Reaktionen auftreten.

Bei fast allen Patienten trat nach der CARVYKTI-Infusion ein CRS auf, wobei die Mehrzahl der Fälle vom Grad 1 oder Grad 2 waren (siehe Abschnitt 4.8). Die mediane Zeit von der CARVYKTI-Infusion (Tag 1) bis zum Auftreten eines CRS betrug 7 Tage (Bereich: 1 bis 12 Tage). Bei etwa 90 % der Patienten trat das CRS nach Tag 3 des Erhalts der CARVYKTI-Infusion auf.

In fast allen Fällen betrug die Dauer des CRS zwischen 1 und 14 Tagen (mediane Dauer: 4 Tage). Neunundachtzig Prozent der Patienten wiesen eine CRS-Dauer von ≤ 7 Tagen auf.

Klinische Anzeichen und Symptome eines CRS können u. a. Fieber (mit oder ohne Rigor), Schüttelfrost, Hypotonie, Hypoxie und erhöhte Leberenzymwerte sein. Zu den potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen des CRS können Herzfunktionsstörungen, neurologische Toxizität und hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) gehören. Patienten sollen engmaschig auf Anzeichen oder Symptome dieser Ereignisse, einschließlich Fieber, überwacht werden. Zu den Risikofaktoren für ein schweres CRS gehören eine hohe Tumorlast vor der Infusion, eine aktive Infektion und ein frühes Auftreten von Fieber oder anhaltendes Fieber nach 24 Stunden einer symptomatischen Behandlung.

Die CARVYKTI-Infusion muss aufgeschoben werden, wenn bei dem Patienten noch nicht abgeklungene schwerwiegende Nebenwirkungen aus vorangegangenen Therapien zur Lymphozytendepletion oder Bridging-Therapien (einschließlich kardialer Toxizität und pulmonaler Toxizität), eine rasche Krankheitsprogression und eine klinisch relevante aktive Infektion vorliegen (siehe Abschnitt 4.2). Es soll eine angemessene prophylaktische und therapeutische Behandlung von Infektionen erfolgen und sichergestellt werden, dass aktive Infektionen vor der CARVYKTI-Infusion vollständig abgeklungen sind. Infektionen können auch gleichzeitig mit einem CRS auftreten und das Risiko für einen tödlichen Verlauf erhöhen.

Die Verfügbarkeit von mindestens einer Dosis Tocilizumab zur Anwendung im Falle eines CRS muss vor der Infusion sichergestellt werden. Das qualifizierte Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Tocilizumab-Dosis haben. Für den Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses gemäß der Liste für Lieferengpässe der Europäischen Arzneimittelagentur nicht verfügbar ist, muss das Behandlungszentrum Zugang zu geeigneten Alternativmaßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS haben. Die Patienten sollen täglich für 14 Tage nach der CARVYKTI-Infusion in einer qualifizierten klinischen Einrichtung und dann regelmäßig für weitere zwei Wochen nach der CARVYKTI-Infusion auf Anzeichen und Symptome eines CRS überwacht werden.

Die Patienten sollen angewiesen werden, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen eines CRS sofort einen Arzt aufzusuchen. Bei den ersten Anzeichen eines CRS muss der Patient sofort hinsichtlich einer stationären Krankenhausaufnahme untersucht werden und unterstützende Maßnahmen, eine Behandlung mit Tocilizumab oder eine Behandlung mit Tocilizumab und Kortikosteroiden sollen entsprechend den Angaben in untenstehender Tabelle 1 eingeleitet werden.

Bei Patienten mit schwerem oder nicht ansprechendem CRS muss eine Untersuchung auf HLH in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einer hohen Tumorlast vor der Infusion, frühem Auftreten von Fieber oder anhaltendem Fieber nach 24 Stunden soll eine frühzeitige Behandlung mit Tocilizumab in Betracht gezogen werden. Die Anwendung myeloischer Wachstumsfaktoren, insbesondere des Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors (Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor, GM-CSF), muss während des CRS vermieden werden. Bei Patienten mit hoher Tumorlast ist eine Verringerung der Ausgangslast mittels einer Bridging-Therapie vor der Infusion mit CARVYKTI in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms in Verbindung mit CARVYKTI

Bei Verdacht auf ein CRS ist gemäß den Empfehlungen in Tabelle 1 vorzugehen. Bei einem CRS sollen unterstützende Maßnahmen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Antipyretika, intravenöse Flüssigkeitszufuhr, Vasopressoren, zusätzlichen Sauerstoff, usw.) je nach Bedarf angewendet werden. Laboruntersuchungen zur Überwachung einer disseminierten intravasalen Gerinnung, hämatologischer Parameter sowie der Lungen-, Herz-, Nieren- und Leberfunktion sollen in Betracht gezogen werden.

Weitere monoklonale Antikörper gegen Zytokine (beispielsweise anti-IL1 und/oder anti-TNF α) oder eine Therapie, die auf die Reduktion und Eliminierung von CAR-T-Zellen abzielt, können bei Patienten in Betracht gezogen werden, die ein hochgradiges CRS und eine HLH entwickeln, welche nach vorheriger Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden schwerwiegend oder lebensbedrohlich bleibt.

Tabelle 1: Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms mit Tocilizumab und Kortikosteroiden

Grad	Vorliegende Symptome	Tocilizumab ^a	Kortikosteroide
Grad 1	Temperatur ≥ 38 °C ^b	Kann in Betracht gezogen werden	Nicht zutreffend
Grad 2	Temperatur ≥ 38 °C ^b mit entweder: Hypotonie, die auf Flüssigkeitszufuhr anspricht und keine Vasopressoren erfordert oder Sauerstoffbedarf über Low-Flow-Nasenkanüle ^c oder Blow-by	Anwendung von Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg). Bei Bedarf Anwendung von Tocilizumab alle 8 Stunden wiederholen, wenn der Patient nicht auf intravenöse Flüssigkeiten oder eine Erhöhung der Sauerstoffzufuhr anspricht. Auf maximal 3 Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden beschränken; insgesamt maximal 4 Dosen.	Wenn innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung eintritt, ist nach den untenstehenden Vorgaben zu verfahren.
Grad 3	Temperatur ≥ 38 °C ^b mit entweder: Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert oder Sauerstoffbedarf über eine High-Flow-Nasenkanüle ^c , eine Sauerstoffmaske, eine Maske ohne Rückatmung oder eine Venturi-Maske	Anwendung von Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg). Bei Bedarf Anwendung von Tocilizumab alle 8 Stunden wiederholen, wenn der Patient nicht auf intravenöse Flüssigkeiten oder eine Erhöhung der Sauerstoffzufuhr anspricht. Auf maximal 3 Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden beschränken; insgesamt maximal 4 Dosen.	Wenn keine Besserung eintritt, Methylprednisolon 1 mg/kg zweimal täglich intravenös anwenden oder gleichwertiges Dexamethason (z. B. 10 mg intravenös alle 6 Stunden). Die Anwendung von Kortikosteroiden fortsetzen, bis das Ereignis Grad 1 oder weniger erreicht hat, dann über 3 Tage ausschleichen.
Grad 4	Temperatur ≥ 38 °C ^b mit entweder: Hypotonie, die mehrere Vasopressoren (außer Vasopressin) erfordert oder Sauerstoffbedarf mit positivem Druck (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische	Anwendung von Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg). Bei Bedarf Anwendung von Tocilizumab alle 8 Stunden wiederholen, wenn der Patient nicht auf intravenöse Flüssigkeiten oder eine Erhöhung der Sauerstoffzufuhr anspricht.	Wie oben oder Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös für 3 Tage nach ärztlichem Ermessen anwenden. Tritt keine Besserung ein oder verschlimmert sich der Zustand, sind

	Beatmung)	Auf maximal 3 Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden beschränken; insgesamt maximal 4 Dosen.	alternative Immunsuppressiva in Betracht zu ziehen.
--	-----------	----------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------

Hinweis: Monoklonale Antikörper, die auf Zytokine abzielen (zum Beispiel anti-IL 1, wie Anakinra), können in Abhängigkeit von der Praxis der jeweiligen Einrichtung bei nicht ansprechendem CRS in Betracht gezogen werden.

- ^a Weitere Einzelheiten sind der Fachinformation von Tocilizumab zu entnehmen. Alternative Maßnahmen sind in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.2. und 4.4).
- ^b Auf ein CRS zurückzuführen. Fieber muss nicht immer gleichzeitig mit Hypotonie oder Hypoxie auftreten, da es durch Interventionen wie Antipyretika oder Antizytokintherapie (z. B. Tocilizumab oder Steroide) maskiert werden kann.
- ^c Eine Low-Flow-Nasenkanüle entspricht ≤ 6 l/min, eine High-Flow-Nasenkanüle entspricht > 6 l/min.

Neurologische Toxizitäten

Neurologische Toxizitäten treten nach einer Behandlung mit CARVYKTI häufig auf und können tödlich oder lebensbedrohlich sein (siehe Abschnitt 4.8). Der Beginn einer neurologischen Toxizität kann gleichzeitig mit einem CRS, nach Abklingen eines CRS oder in Abwesenheit eines CRS auftreten.

Zu den Nebenwirkungen einer neurologischen Toxizität gehörten das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS), Aphasie und Verwirrheitszustand. Die mediane Zeit von der CARVYKTI-Infusion bis zum ersten Auftreten eines ICANS betrug 8 Tage (Spanne: 3 bis 13 Tage) und die mediane Dauer betrug 4 Tage (Spanne: 1 bis 14 Tage). Nebenwirkungen mit neurologischer Toxizität nach Abklingen eines CRS und/oder ICANS traten bei 11 % der Patienten (n = 20) auf. Diese Ereignisse traten im Median 24 Tage nach der CARVYKTI-Infusion auf (Spanne: 5 bis 108 Tage) und dauerten im Median 28 Tage bis zum Abklingen der Symptome (Spanne: 2 bis 159 Tage).

Bei drei Prozent der Patienten kam es nach Abklingen des CRS und/oder ICANS zu einer Häufung von Bewegungsstörungen und neurokognitiven Nebenwirkungen, die bei einigen Patienten bis zur Arbeitsunfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit führten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit hoher Tumorlast soll eine Verringerung der Ausgangslast mittels einer Bridging-Therapie vor der Infusion mit CARVYKTI in Betracht gezogen werden, wodurch das Risiko der Entwicklung einer neurologischen Toxizität möglicherweise gesenkt wird (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen für vier Wochen nach der Infusion auf Anzeichen oder Symptome eines ICANS überwacht werden. Bei den ersten Anzeichen eines ICANS muss der Patient sofort hinsichtlich einer stationären Krankenhausaufnahme untersucht werden, und unterstützende Maßnahmen sollen entsprechend den Angaben in untenstehender Tabelle 2 eingeleitet werden. Die frühzeitige Erkennung und aggressive Behandlung eines CRS oder ICANS kann entscheidend sein, um das Auftreten oder die Verstärkung neurologischer Toxizitäten zu verhindern. Patienten sind auch nach Abklingen eines CRS und/oder ICANS auf Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizitäten zu überwachen.

Behandlung einer neurologischen Toxizität in Verbindung mit CARVYKTI

Bei den ersten Anzeichen einer neurologischen Toxizität, einschließlich eines ICANS, muss eine neurologische Untersuchung in Betracht gezogen werden. Andere Ursachen für neurologische Symptome müssen ausgeschlossen werden. Bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten ist eine intensivmedizinische Versorgung und eine unterstützende Therapie bereitzustellen.

Tabelle 2: Vorgaben für die Behandlung eines ICANS

ICANS-Grad ^a	Vorliegende Symptome ^b	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
Grad 1	ICE-Score 7–9 ^c oder getrübtter Bewusstseinszustand ^d : wacht spontan auf	Behandlung des CRS gemäß Tabelle 1.	Dexamethason in Betracht ziehen.

Grad 2	ICE-Score 3–6 ^c oder getrübler Bewusstseinszustand ^d : wacht auf Ansprache auf	Anwendung von Tocilizumab gemäß Tabelle 1 zur Behandlung des CRS. Tritt nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung ein, alle 6 Stunden 10 mg Dexamethason ^e intravenös anwenden, sofern nicht bereits andere Kortikosteroide gegeben werden. Die Anwendung von Dexamethason ist bis zur Besserung auf ≤ Grad 1 fortzusetzen und dann auszuschleichen.	Anwendung von Dexamethason ^e 10 mg intravenös alle 6 Stunden. Die Anwendung von Dexamethason ist bis zur Besserung auf ≤ Grad 1 fortzusetzen und dann auszuschleichen.
Grad 3	ICE-Score 0–2 ^c oder getrübler Bewusstseinszustand ^d erwacht nur bei taktiler Reizung oder Krampfanfälle ^d , entweder: <ul style="list-style-type: none"> • jeglicher klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, der sich rasch zurückbildet, oder • nicht-convulsive Anfälle auf dem EEG, die bei Intervention abklingen, oder erhöhter Hirndruck: fokale/lokale Ödeme in der zerebralen Bildgebung ^d .	Anwendung von Tocilizumab gemäß Tabelle 1 zur Behandlung des CRS. Zusätzlich mit der ersten Dosis Tocilizumab Dexamethason ^e 10 mg intravenös geben und die Dosis alle 6 Stunden wiederholen. Die Anwendung von Dexamethason ist bis zur Besserung auf ≤ Grad 1 fortzusetzen und dann auszuschleichen.	Anwendung von Dexamethason ^e 10 mg intravenös alle 6 Stunden. Die Anwendung von Dexamethason ist bis zur Besserung auf ≤ Grad 1 fortzusetzen und dann auszuschleichen.

Grad 4	ICE-Score 0 ^c oder getrübler Bewusstseinszustand ^d entweder: <ul style="list-style-type: none"> • der Patient ist nicht aufweckbar oder benötigt starke oder sich wiederholende taktile Reize, um zu erwachen, oder • Stupor oder Koma oder Krampfanfälle ^d , entweder: <ul style="list-style-type: none"> • lebensbedrohlicher, länger anhaltender Krampfanfall (> 5 Min.) oder • sich wiederholende klinische oder elektrische Anfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zum Ausgangszustand oder motorische Befunde ^d : <ul style="list-style-type: none"> • tiefgreifende fokale motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese oder erhöhter Hirndruck/Hirnödem ^d , mit Anzeichen/Symptomen wie z. B.: <ul style="list-style-type: none"> • diffuses Hirnödem in der zerebralen Bildgebung oder • dezerebrale oder dekortikale Körperhaltung oder • Lähmung des Hirnnervs VI oder • Papillenödem oder • Cushing-Triade 	Anwendung von Tocilizumab gemäß Tabelle 1 zur Behandlung des CRS. Wie oben oder Anwendung von intravenösem Methylprednisolon 1 000 mg täglich mit der ersten Dosis von Tocilizumab und Fortsetzung der intravenösen Anwendung von Methylprednisolon 1 000 mg täglich für 2 oder mehr Tage in Betracht ziehen.	Wie oben oder Anwendung von intravenösem Methylprednisolon 1 000 mg täglich für 3 oder mehr Tage in Betracht ziehen; bei Besserung wie oben behandeln.
		Bei erhöhtem Hirndruck/Hirnödem sind die Vorgaben der Einrichtung für die Behandlung zu beachten.	

EEG = Elektroenzephalogramm, ICE = Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy), IPC = Intrakranieller Druck (Intracranial Pressure)

^a Nicht-sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe bei ICANS beliebigen Grades in Betracht ziehen.

^b Die Behandlung richtet sich nach dem schwerwiegendsten Ereignis, das nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen ist.

^c Ist der Patient aufweckbar und fähig, das Assessment der ICE durchzuführen, ist die Beurteilung wie in Tabelle 3 unten durchzuführen.

^d Keiner anderen Ursache zuzuschreiben.

^e Alle Hinweise auf die Anwendung von Dexamethason beziehen sich auf Dexamethason oder ein Äquivalent.

Tabelle 3: Bewertung der Immuneffektorzell-assoziierten Enzephalopathie (ICE)

Instrument für die Bewertung der Immuneffektorzell-assoziierten Enzephalopathie (ICE) ^a	
	Punkte
Orientierung: Orientierung bezüglich Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus	4
Benennen: 3 Objekte benennen (z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen)	3
Befolgen von Befehlen: (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger“ oder „Schließen Sie die Augen und strecken Sie die Zunge heraus“)	1
Schreibfähigkeit: Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben	1

Aufmerksamkeit: Von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen	1
--------------------------------------------------------------------	---

^a Bewertung mit dem ICE-Instrument:

- 10 Punkte: Keine Beeinträchtigung
- 7–9 Punkte: ICANS Grad 1
- 3–6 Punkte: ICANS Grad 2
- 0–2 Punkte: ICANS Grad 3
- 0 Punkte: Patient ist nicht aufweckbar und nicht imstande, die ICE-Bewertung durchzuführen: ICANS Grad 4

Anhaltende Zytopenien

Nach der lymphozytendepletierenden Chemotherapie und der Infusion von CARVYKTI kann es bei Patienten über mehrere Wochen hinweg zu Zytopenien kommen und diese sind gemäß den lokalen Leitlinien zu behandeln. In Studie MMY2001 traten bei fast allen Patienten eine oder mehrere zytopenische Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 auf. Bei den meisten Patienten betrug die mediane Dauer von der Infusion bis zum ersten Auftreten einer Zytopenie Grad 3 oder 4 weniger als zwei Wochen, wobei es bei der Mehrzahl der Patienten bis Tag 30 zur Erholung auf Grad 2 oder niedriger kam (siehe Abschnitt 4.8).

Die Blutwerte müssen vor und nach der CARVYKTI-Infusion überwacht werden. Bei einer Thrombozytopenie sollen unterstützende Maßnahmen mit Transfusionen in Betracht gezogen werden. Eine länger andauernde Neutropenie ist mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden. Die Anwendung von myeloischen Wachstumsfaktoren, insbesondere GM-CSF, kann zu einer Verschlechterung der CRS-Symptome führen und wird daher in den ersten 3 Wochen nach der CARVYKTI-Infusion oder bis zum Abklingen eines CRS nicht empfohlen.

Schwerwiegende Infektionen und febrile Neutropenie

Schwerwiegende Infektionen, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Infektionen, traten bei Patienten nach der Infusion von CARVYKTI auf (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollen vor und während der Behandlung mit CARVYKTI auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Prophylaktische Antimikrobiotika sollen entsprechend den lokalen Leitlinien gegeben werden. Es ist bekannt, dass Infektionen den Verlauf und die Behandlung eines gleichzeitig auftretenden CRS erschweren können. Bei Patienten mit einer klinisch relevanten aktiven Infektion darf die Behandlung mit CARVYKTI erst eingeleitet werden, wenn die Infektion unter Kontrolle ist.

Im Falle einer febrilen Neutropenie muss die Infektion beurteilt und je nach medizinischer Indikation entsprechend mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeitszufuhr und anderen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Reaktivierung von Viren

Bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden, kann eine HBV-Reaktivierung auftreten, die in einigen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und Tod führen kann.

Es liegen aktuell keine Erfahrungen mit der Herstellung von CARVYKTI für Patienten mit positiver Testung auf HIV-, aktive HBV- oder aktive HCV-Infektion vor. Das Screening auf HBV, HCV und HIV sowie auf andere infektiöse Erreger muss vor der Entnahme von Zellen für die Herstellung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten, die CARVYKTI erhalten, kann eine Hypogammaglobulinämie auftreten.

Nach der Behandlung müssen die Immunglobulinspiegel überwacht und gemäß den Standardleitlinien behandelt werden, u. a. durch Anwendung von Immunglobulinsubstitution, Antibiotikaphylaxe und Überwachung auf Infektionen.

Sekundäre Malignome

Mit CARVYKTI behandelte Patienten können sekundäre Malignome entwickeln. Die Patienten müssen lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Für den Fall, dass ein sekundäres Malignom auftritt, soll das Unternehmen kontaktiert werden, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine Untersuchung zu erhalten.

Beeinträchtigung virologischer Untersuchungen

Aufgrund weniger und kurzer Abschnitte mit identischen genetischen Informationen zwischen dem lentiviralen Vektor, der zur Herstellung von CARVYKTI verwendet wird, und HIV können einige HIV-Nukleinsäuretests (Nucleic Acid Tests, NAT) ein falsch positives Ergebnis liefern.

Blut-, Organ-, Gewebe- und Zellspenden

Mit CARVYKTI behandelte Patienten dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen zur Transplantation spenden. Diese Auskunft steht in dem Patientenausweis, der dem Patienten ausgehändigt werden muss.

Überempfindlichkeit

Bei der Infusion von CARVYKTI können allergische Reaktionen auftreten. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können aufgrund von Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Kanamycin-Rückständen in CARVYKTI auftreten.

Langzeitnachbeobachtung

Die Patienten sollen zum Zwecke eines besseren Verständnisses der Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit von CARVYKTI in ein Register aufgenommen und nachbeobachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit CARVYKTI durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, von denen bekannt ist, dass sie die Funktion von T-Zellen hemmen, wurde formell nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, von denen bekannt ist, dass sie die Funktion von T-Zellen stimulieren, wurde nicht untersucht und die Auswirkungen sind nicht bekannt.

In den klinischen Studien mit CARVYKTI benötigten einige Patienten Tocilizumab, Kortikosteroide und/oder Anakinra zur Behandlung eines CRS. CARVYKTI expandiert und persistiert nach der Anwendung von Tocilizumab weiter. Bei mit Tocilizumab behandelten Patienten (n = 68) waren C_{max} und AUC_{0-28d} von CARVYKTI um 81 % bzw. 72 % höher als bei Patienten (n = 29), die kein Tocilizumab erhielten. Bei Patienten, die Kortikosteroide erhielten (n = 28), waren die C_{max} und AUC_{0-28d} um 75 % bzw. 112 % höher als bei Patienten, die keine Kortikosteroide erhielten (n = 69). Darüber hinaus wiesen Patienten, die Anakinra erhielten (n = 20), eine um 41 % bzw. 72 % höhere C_{max} und AUC_{0-28d} auf als Patienten, die kein Anakinra erhielten (n = 77).

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendvirusimpfstoffen während oder nach einer Behandlung mit CARVYKTI wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme wird eine Impfung mit Lebendvirusimpfstoffen für mindestens 6 Wochen vor Beginn der lymphozytendepletierenden Chemotherapie, während der Behandlung mit CARVYKTI und bis zur Erholung des Immunsystems nach der Behandlung mit CARVYKTI nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit CARVYKTI abgeklärt werden.

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Exposition vor, um eine Empfehlung für die Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit CARVYKTI zu geben.

In klinischen Studien wurde Patientinnen im gebärfähigen Alter geraten, eine hochwirksame Methode zur Empfängnisverhütung anzuwenden. Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter oder deren Partnerinnen schwanger waren, wurden angewiesen, bis zu einem Jahr nach Erhalt von CARVYKTI eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anzuwenden.

Informationen zur Notwendigkeit einer Empfängnisverhütung bei Patientinnen und Patienten, die eine lymphozytendepletierende Chemotherapie erhalten, können Sie den Fachinformationen der Chemotherapeutika zur Lymphozytendepletion entnehmen.

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von CARVYKTI bei Schwangeren vor. Es liegen keine tierexperimentellen Studien zu CARVYKTI in Bezug auf eine Reproduktions- und Entwicklungstoxizität vor. Es ist nicht bekannt, ob CARVYKTI das Potenzial besitzt, auf den Fetus überzugehen und eine fetale Toxizität verursacht.

Daher wird CARVYKTI nicht für Schwangere oder für Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, empfohlen. Schwangere sind darauf hinzuweisen, dass möglicherweise ein Risiko für den Fetus besteht. Eine Schwangerschaft nach einer Therapie mit CARVYKTI ist mit dem behandelnden Arzt zu besprechen.

Schwangere, die mit CARVYKTI behandelt wurden, können eine Hypogammaglobulinämie haben. Die Bestimmung der Immunglobulinspiegel bei Neugeborenen von mit CARVYKTI behandelten Müttern soll in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob CARVYKTI in die Muttermilch übergeht. Stillende Frauen sollen auf das mögliche Risiko für den gestillten Säugling hingewiesen werden.

Nach der Anwendung von CARVYKTI muss die Entscheidung, ob gestillt werden soll, mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von CARVYKTI auf die Fertilität vor. Die Auswirkungen von CARVYKTI auf die männliche oder weibliche Fertilität wurde in tierexperimentellen Studien nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

CARVYKTI hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund des Potenzials für neurologische Ereignisse besteht bei Patienten, die CARVYKTI erhalten, in den ersten 8 Wochen nach der CARVYKTI-Infusion das Risiko eines getrübbten Bewusstseinszustands oder verminderter Koordination (siehe Abschnitt 4.4). Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie in dieser ersten Phase und bei einem erneuten Auftreten neurologischer Symptome nicht Auto fahren und keine gefährlichen Arbeiten oder Tätigkeiten durchführen dürfen, wie z. B. das Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von CARVYKTI wurde bei 179 erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die CARVYKTI als Infusion erhielten, in zwei offenen klinischen Studien bewertet: Studie MMY2001 (N = 106), die Patienten aus der Hauptkohorte der Phase Ib/II (Vereinigte Staaten; n = 97) und einer zusätzlichen Kohorte (Japan; n = 9) umfasste, und Studie MMY2003 (n = 73).

Die häufigsten Nebenwirkungen von CARVYKTI ($\geq 20\%$) waren Neutropenie (91%), CRS (88%), Fieber (88%), Thrombozytopenie (73%), Anämie (72%), Leukopenie (54%), Lymphopenie (45%), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (43%), Hypotonie (41%), Ermüdung (40%), Transaminasenerhöhung (37%), Infektion der oberen Atemwege (32%), Diarrhoe (28%), Hypokalzämie (27%), Hypophosphatämie (26%), Übelkeit (26%), Kopfschmerzen (25%), Husten (25%), Tachykardie (23%), Schüttelfrost (23%), Enzephalopathie (22%), verminderter Appetit (22%), Ödem (22%) und Hypokaliämie (20%).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 46% der Patienten auf; schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei $\geq 2\%$ der Patienten gemeldet wurden, waren CRS (15%), Neutropenie (6%), ICANS (4%), Sepsis (3%), Thrombozytopenie (3%), febrile Neutropenie (3%) und Pneumonie (3%).

Die häufigsten ($\geq 5\%$) nicht-hämatologischen Nebenwirkungen Grad ≥ 3 waren Transaminasenerhöhung (16%), Hypotonie (8%), Hypophosphatämie (8%), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (7%), Pneumonie (7%), Sepsis (6%), Fieber (6%), Ermüdung (6%), Hypokalzämie (5%) und Hypoxie (5%).

Die häufigsten ($\geq 20\%$) hämatologischen Nebenwirkungen Grad ≥ 3 waren Neutropenie (90%), Anämie (58%), Leukopenie (53%), Thrombozytopenie (52%) und Lymphopenie (43%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 4 sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, die bei Patienten, die CARVYKTI erhielten, auftraten.

Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen, falls relevant, nach abnehmendem Schweregrad angegeben, basierend auf folgender Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 4: Nebenwirkungen bei Patienten mit multiplem Myelom, die mit CARVYKTI behandelt wurden (N = 179)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung	Inzidenz (%)	
			Alle Grade	Grad ≥ 3
Erkrankungen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Bakterielle Infektion ^{*#}	10	4
		Infektion der oberen Atemwege [*]	32	2
	Häufig	Sepsis ^{1#}	8	6
		Pneumonie ^{*#}	7	7
		Virusinfektion [*]	6	2
		Zytomegalievirus-Infektion [*]	2	2
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie [*]	91	90
		Thrombozytopenie	73	52
		Anämie	72	58
		Leukopenie	54	53
		Lymphopenie [*]	45	43
		Febrile Neutropenie	12	11
		Koagulopathie ²	15	2
		Hypofibrinogenämie [*]	12	2
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig	Zytokin-Freisetzungssyndrom [#]	88	4
	Häufig	Hämophagozytische Lymphohistiozytose [#]	3	2
		Hypogammaglobulinämie [*]	9	1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hypokalzämie	27	5
		Hypophosphatämie	26	8

		Appetit vermindert	22	2
		Hypokaliämie	20	3
		Hypoalbuminämie	19	1
		Hyponatriämie	17	3
		Hypomagnesiämie	16	0
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Delirium ³	4	1
		Persönlichkeitsveränderung ⁴	4	1
		Schlaflosigkeit	9	0
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Enzephalopathie ⁵	22	4
		Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom	13	2
		Motorische Funktionsstörung ⁶	15	4
		Schwindelgefühl*	17	1
		Kopfschmerzen	25	0
	Häufig	Aphasie ⁷	7	1
		Parese ⁸	6	1
		Ataxie ⁹	6	1
		Periphere Neuropathie ¹⁰	9	2
		Tremor*	7	0
		Neurotoxizität [#]	2	1
Herzerkrankungen	Sehr häufig	Tachykardie*	23	1
	Häufig	Herzrhythmusstörungen ¹¹	6	2
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypotonie*	41	8
		Hypertonie	15	4
	Häufig	Blutung ^{12#}	7	2
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Hypoxie*	12	5
		Dyspnoe ^{13#}	18	3
		Husten*	25	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe	28	2
		Übelkeit	26	1
		Erbrechen	18	0
		Obstipation	17	0
		Abdominalschmerz*	10	0
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hyperbilirubinämie	6	2
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems*	43	3
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Nierenversagen ¹⁴	7	4
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber	88	6
		Fatigue*	40	6
		Schüttelfrost	23	0
		Ödem ¹⁵	22	2
		Schmerzen*	12	1
Untersuchungen	Sehr häufig	Transaminasenerhöhung*	37	16
		Gamma-Glutamyltransferase erhöht	13	7
		Ferritin im Serum erhöht	12	3
		Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	11	0
		Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10	3
	Häufig	C-reaktives Protein erhöht	8	2

Nebenwirkungen werden gemäß MedDRA Version 23.0 gemeldet.

- # Umfasst auch tödlichen Verlauf/tödliche Verläufe.
- * Basiert auf einer Gruppierung von Begriffen.
- 1 Sepsis schließt Bakteriämie und septischen Schock ein.
- 2 Koagulopathie schließt verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Koagulopathie, disseminierte intravasale Gerinnung, erhöhten Fibrin-D-Dimer-Wert, erhöhten INR-Wert, erhöhten Prothrombinspiegel und verlängerte Prothrombinzeit ein.
- 3 Delirium schließt Agitiertheit, Delirium, Halluzination, Reizbarkeit und Unruhe ein.
- 4 Persönlichkeitsveränderung schließt Apathie, flachen Affekt und verminderte Mimik ein.
- 5 Enzephalopathie schließt Amnesie, Bradyphrenie, kognitive Störung, Verwirrheitszustand, getrübbten Bewusstseinszustand, Aufmerksamkeitsstörungen, Lethargie, nichtinfektiöse Enzephalitis, psychomotorische Verlangsamung und Schlafstörung ein.
- 6 Motorische Funktionsstörung schließt Bradykinesie, Zahnradphänomen, Dysgraphie, Mikrographie, Muskelrigidität, Myoklonus, Parkinsonismus, anomale Haltung und Stereotypie ein.
- 7 Aphasie schließt Dysarthrie, langsame Sprache und Sprachstörung ein.
- 8 Parese schließt Hirnnervenparalyse ein.
- 9 Ataxie schließt Ataxie, Gleichgewichtsstörung und Gangstörung ein.
- 10 Periphere Neuropathie schließt periphere motorische/sensorische Neuropathie ein.
- 11 Herzrhythmusstörungen schließt supraventrikuläre/ventrikuläre Tachykardie ein.
- 12 Blutung schließt Bindehautblutung, Epistaxis, Hämoptyse, Blutung nach einem Eingriff, Lungenblutung, Netzhautblutung und Subarachnoidalblutung ein.
- 13 Dyspnoe schließt Dyspnoe, Atemstörung und respiratorische Insuffizienz ein.
- 14 Nierenversagen schließt akute Nierenschädigung, erhöhten Kreatinin-Wert im Blut und chronische Nierenerkrankung ein.
- 15 Ödem schließt generalisiertes Ödem, peripheres Ödem und lokalisiertes Ödem ein.

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Ein CRS wurde bei 88 % der Patienten (n = 157) gemeldet; 83 % (n = 149) der Patienten hatten CRS-Ereignisse Grad 1 oder Grad 2, 4 % (n = 7) der Patienten hatten CRS-Ereignisse Grad 3 oder Grad 4 und < 1 % (n = 1) der Patienten hatten ein CRS-Ereignis Grad 5. Neunundneunzig Prozent der Patienten (n = 155) erholten sich vom CRS.

Die Dauer des CRS betrug bei fast allen Patienten ≤ 14 Tage, mit Ausnahme eines Patienten, der eine CRS-Dauer von 97 Tagen aufwies. Bei diesem Patienten trat mit einer sekundären HLH mit anschließendem tödlichen Ausgang eine zusätzliche Komplikation auf. Zu den häufigsten (≥ 10 %) mit CRS im Zusammenhang stehenden Anzeichen oder Symptomen gehörten Fieber (85 %), Hypotonie (34 %), erhöhte Aspartataminotransferase (AST) (18 %) und erhöhte Alaninaminotransferase (ALT) (13 %). Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.

Neurologische Toxizitäten

Neurologische Toxizitäten wurden bei 20 % der Patienten (n = 35) gemeldet; 7 % (n = 12) der Patienten hatten eine neurologische Toxizität Grad 3 oder Grad 4 und < 1 % (n = 1) der Patienten hatten eine neurologische Toxizität Grad 5.

Ein ICANS trat bei 13 % der Patienten (n = 24) auf, wobei es bei 2 % (n = 4) zu einem ICANS Grad 3 oder 4 kam. Die Symptome schlossen Aphasie, langsame Sprache, Dysgraphie, Enzephalopathie, getrübbten Bewusstseinszustand und Verwirrheitszustand ein.

Nebenwirkungen mit neurologischer Toxizität nach Abklingen eines CRS und/oder ICANS traten bei 11 % der Patienten (n = 20) auf. Es wurde eine Vielzahl von Symptomen mit unterschiedlichem Schweregrad festgestellt, darunter Bewusstseinsstörungen, Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen, Bewegungsstörungen, Erkrankungen mit geistiger Beeinträchtigung, Erkrankungen der Hirnnerven und periphere Neuropathien. Bei 9 dieser 20 Patienten lag zuvor ebenfalls ein ICANS vor.

Bei 3 % der Patienten (n = 6; alle männlich) traten eine Reihe von Bewegungsstörungen und neurokognitiven Nebenwirkungen auf, darunter Bewegungsstörungen (z. B. Mikrographie, Tremor), kognitive Störungen (z. B. Gedächtnisverlust, Aufmerksamkeitsstörungen) und

Persönlichkeitsveränderungen (z. B. verminderte Mimik, flacher Affekt), die oft schleichend einsetzten (z. B. Mikrographie, flacher Affekt) und bei einigen Patienten bis zur Arbeitsunfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit führten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Symptoms betrug 33 Tage (Spanne: 14 bis 108 Tage). Diese Patienten zeigten alle eine Kombination von zwei oder mehr Faktoren, wie z. B. eine hohe Tumorlast zum Ausgangszeitpunkt (Knochenmark-Plasmazellen $\geq 80\%$ oder M-Spike im Serum ≥ 5 g/dl oder freie Leichtketten im Serum $\geq 5\,000$ mg/l), ein vorheriges CRS Grad 2 oder höher, ein vorheriges ICANS sowie eine starke Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen. Eine Behandlung mit Levodopa/Carbidopa (n = 2) führte bei diesen Patienten nicht zu einer Verbesserung der Symptomatik. Bei einem dieser sechs Patienten führte die Neurotoxizität zu einem tödlichen Ausgang und bei zwei Patienten war die Neurotoxizität zum Zeitpunkt des Todes noch nicht abgeklungen; die Todesfälle waren auf Infektionen zurückzuführen. Von den verbleibenden Patienten, die nach Abklingen des CRS und/oder ICANS über neurologische Toxizität berichteten, kam es bei zwei Patienten zu einem tödlichen Ausgang mit fortbestehender Neurotoxizität zum Zeitpunkt des Todes; die Todesfälle waren auf respiratorische Insuffizienz und Sepsis zurückzuführen.

Anhaltende Zytopenie

Zu den Zytopenien Grad 3 oder 4 an Tag 1 nach der Anwendung, die bis Tag 30 nach der CARVYKTI-Infusion nicht auf Grad 2 oder niedriger zurückgingen, gehörten Thrombozytopenie (37 %), Neutropenie (35 %) und Lymphopenie (22 %). Nach Tag 60 nach der CARVYKTI-Infusion trat bei 26 %, 13 % bzw. 3 % der Patienten eine Lymphopenie, Neutropenie bzw. Thrombozytopenie Grad 3 oder 4 auf, nachdem die Zytopenie Grad 3 oder 4 zunächst zurückgegangen war.

In Tabelle 5 sind die Inzidenzen von Zytopenien Grad 3 oder 4 aufgeführt, die nach der Anwendung auftraten und bis Tag 30 bzw. Tag 60 nicht auf Grad 2 oder niedriger zurückgegangen waren.

Tabelle 5: Inzidenzen länger anhaltender Zytopenien nach der Behandlung mit CARVYKTI (N = 179)

	Grad 3/4 (%) nach Tag 1 der Behandlung	Anfänglicher Grad 3/4 (%), nicht bis Tag 30 auf \leq Grad 2 zurückgegangen^a	Anfänglicher Grad 3/4 (%), nicht bis Tag 60 auf \leq Grad 2 zurückgegangen^a	Auftreten von Grad 3/4 (%) > Tag 60 (nach anfänglicher Erholung^a von Grad 3/4)
Thrombozytopenie	95 (53 %)	66 (37 %)	43 (24 %)	6 (3 %)
Neutropenie	174 (97 %)	62 (35 %)	27 (15 %)	24 (13 %)
Lymphopenie	177 (99 %)	40 (22 %)	22 (12 %)	47 (26 %)

^a Das Laborergebnis mit dem schlechtesten Toxizitätsgrad wird pro Kalendertag gewertet. Definition einer Erholung: Es müssen 2 aufeinanderfolgende Ergebnisse mit Grad ≤ 2 an verschiedenen Tagen vorliegen, wenn der Erholungszeitraum ≤ 10 Tage beträgt.

Anmerkungen: Laborergebnisse, die nach Tag 1 bis Tag 100 bewertet wurden, sind in die Analyse einbezogen.

Thrombozytopenie: Grad 3/4 – Thrombozytenzahl $< 50\,000$ Zellen/ μ l.

Neutropenie: Grad 3/4 – Neutrophilenzahl $< 1\,000$ Zellen/ μ l.

Lymphopenie: Grad 3/4 – Lymphozytenzahl $< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l.

Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl behandelter Patienten.

Schwerwiegende Infektionen

Infektionen traten bei 45 % der Patienten (n = 80) auf; 14 % der Patienten (n = 25) hatten Infektionen Grad 3 oder 4 und tödliche Infektionen traten bei 3 % der Patienten (n = 5) auf: Lungenabszess, Sepsis, septischer Schock, COVID-19-Pneumonie und *Clostridium difficile*-Kolitis. Die am häufigsten gemeldeten ($\geq 2\%$) Infektionen Grad 3 oder höher waren Pneumonie und Sepsis. Eine febrile Neutropenie wurde bei 9 % der Patienten festgestellt, wobei 3 % eine schwerwiegende febrile Neutropenie hatten.

Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.

Hypogammaglobulinämie

Eine Hypogammaglobulinämie trat bei 9 % der Patienten auf, wobei es bei 1 % der Patienten zu einer Hypogammaglobulinämie Grad 3 oder 4 kam. Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.

Immunogenität

Die Immunogenität von CARVYKTI wurde mittels eines validierten Assays zum Nachweis von bindenden Antikörpern gegen CARVYKTI vor und zu mehreren Zeitpunkten nach der Infusion untersucht. In den gepoolten Studien (N = 179) waren 37 von 175 (21,1 %) Patienten mit entsprechenden Proben positiv für behandlungsbedingte anti-CAR-Antikörper. Es lagen keine eindeutigen Nachweise dafür vor, dass die gefundenen anti-CAR-Antikörper Einfluss auf die Sicherheit von CARVYKTI hatten.

Darüber hinaus lieferte die Analyse der Studie MMY2001 (n = 97) keinen eindeutigen Nachweis dafür, dass die gefundenen anti-CAR-Antikörper die Kinetik der anfänglichen Expansion und Persistenz sowie die Wirksamkeit oder Sicherheit von CARVYKTI beeinflussen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zu den Anzeichen oder Folgen einer Überdosierung mit CARVYKTI vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L0XX

Wirkmechanismus

CARVYKTI ist eine gegen BCMA gerichtete Immuntherapie aus genetisch modifizierten autologen T-Zellen, bei der patienteneigene T-Zellen mit einem Transgen umprogrammiert werden, welches für einen chimären Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR) kodiert. Dieser CAR identifiziert und eliminiert Zellen, die BCMA exprimieren. BCMA wird hauptsächlich auf der Oberfläche von Zellen der B-Linie des malignen multiplen Myeloms sowie von B-Zellen und Plasmazellen im Spätstadium exprimiert. Das CARVYKTI-CAR-Protein enthält zwei auf BCMA abzielende Einzel-Domänen-Antikörper, die eine hohe Avidität gegen humanes BCMA aufweisen: eine co-stimulatorische 4-1BB-Domäne und eine zytoplasmatische CD3-zeta (CD3ζ)-Signal-domäne. Nach Bindung an BCMA-exprimierende Zellen fördert der CAR die T-Zell-Aktivierung, Expansion und Eliminierung der Zielzellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

In-vitro-Co-Kulturexperimente zeigten, dass die durch ciltacabtagene autoleucel vermittelte Zytotoxizität und Zytokinfreisetzung (Interferon-gamma, [IFN-γ], Tumornekrosefaktor alpha [TNF-α], Interleukin [IL]-2) BCMA-abhängig sind.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

MMY2001 war eine offene, einarmige, multizentrische Phase-Ib/II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von CARVYKTI bei der Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 3 vorangegangene Therapielinien mit Anti-Myelom-Therapien, einschließlich eines Proteasom-Inhibitors, eines Immunmodulators und eines anti-CD38-Antikörpers, erhalten hatten und die während oder innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Behandlung eine Krankheitsprogression zeigten. Patienten mit bekannter aktiver oder früherer klinisch relevanter Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), einschließlich eines multiplen Myeloms mit ZNS-Beteiligung, Patienten, die zuvor andere BCMA-Behandlungen erhalten haben, Patienten mit allogener Stammzellentransplantation innerhalb von 6 Monaten vor der Apherese oder einer noch andauernden Behandlung mit Immunsuppressiva, einer Kreatinin-Clearance < 40 ml/min, einer absoluten Lymphozytenkonzentration < 300/μl, hepatischen Transaminasen > das

3-Fache der oberen Normgrenze, einer kardialen Ejektionsfraktion < 45 % oder Patienten mit einer aktiven schwerwiegenden Infektion wurden von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 113 Patienten einer Leukapherese unterzogen; CARVYKTI wurde für alle Patienten hergestellt.

Die mediane Zeit vom Tag nach Eingang des Leukapherese-Materials in der Produktionsstätte bis zur Freigabe des Arzneimittels für die Infusion betrug 29 Tage (Spanne: 23 bis 64 Tage) und die mediane Zeit von der initialen Leukapherese bis zur CARVYKTI-Infusion betrug 47 Tage (Spanne: 41 bis 167 Tage).

Nach der Leukapherese und vor der Anwendung von CARVYKTI erhielten 73 der 97 Patienten (75 %) eine Bridging-Therapie. Die am häufigsten als Bridging-Therapie angewendeten Wirkstoffe (≥ 20 % der Patienten) waren Dexamethason: 62 Patienten (63,9 %), Bortezomib: 26 Patienten (26,8 %), Cyclophosphamid: 22 Patienten (22,7 %) und Pomalidomid: 21 Patienten (21,6 %).

CARVYKTI wurde als einmalige intravenöse Infusion 5 bis 7 Tage nach Beginn einer lymphozytendepletierenden Chemotherapie (Cyclophosphamid 300 mg/m² täglich intravenös und Fludarabin 30 mg/m² täglich intravenös über 3 Tage) angewendet. Siebenundneunzig Patienten erhielten eine mediane CARVYKTI-Dosis von $0,71 \times 10^6$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen/kg (Spanne: $0,51$ bis $0,95 \times 10^6$ Zellen/kg). Alle Patienten wurden für die CARVYKTI-Infusion und für mindestens 10 Tage danach stationär in ein Krankenhaus aufgenommen. Sechzehn Patienten wurden nicht mit CARVYKTI behandelt (n = 12 nach Leukapherese und n = 4 nach lymphozytendepletierender Therapie), entweder wegen Widerrufs des Patienten (n = 5), Krankheitsprogression (n = 2) oder Tod (n = 9).

Tabelle 6: Zusammenfassung der demographischen Patientencharakteristika bei Studienbeginn

Analyseset	Alle Behandelten (N = 97)	Alle mit Leukapherese (N = 113)
Alter (in Jahren)		
Kategorie n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65–75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Median (Spanne)	61,0 (43-78)	62 (29-78)
Geschlecht		
Männlich, n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Weiblich, n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Ethnische Zugehörigkeit		
Indigener Einwohner Amerikas oder Alaskas	1 (1)	1 (1)
Asiate	1 (1)	1 (1)
Schwarzer oder Afroamerikaner	17 (17,5)	17 (15)
Hawaiianer oder sonstiger Pazifik-Insulaner	1 (1)	1 (1)
Weißer	69 (71)	83 (73,5)
Mehrfach	0	0
Nicht angegeben	8 (8)	10 (9)
ECOG-Score vor der Infusion n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
ISS-Stadieneinteilung bei Studienbeginn n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)

Kreatinin-Clearance/eGFR (MDRD) (ml/min/1,73 m²) Median (Spanne)	88,44 (41,8-242,9)	73,61 (36,2-177,8)
Zeit seit der ersten Diagnose des multiplen Myeloms bis zur Aufnahme in die Studie (Jahre) Median (Spanne)	5,94 (1,6-18,2)	5,73 (1,0-18,2)
Vorliegen von extramedullären Plasmozytomen n (%)		
Ja	13 (13)	N. z. ^a
Nein	84 (87)	N. z. ^a
Zytogenetisches Risiko bei Studienbeginn n (%)		
Standardrisiko	68 (70)	70 (62)
Hohes Risiko	23 (24)	28 (25)
Del17p	19 (20)	22 (19,5)
t(4;14)	3 (3)	5 (4)
t(14;16)	2 (2)	3 (3)
Nicht bekannt	6 (6)	15 (13)
BCMA-Expression des Tumors (%) Median (Spanne)	80 (20-98)	80 (20-98)
Anzahl der vorangegangenen Therapielinien für multiples Myelom Median (Spanne)	6 (3-18)	5 (3-18)
Vorherige Behandlung mit PI + IMiD + anti-CD38-Antikörpern, n (%)	97 (100)	113 (100)
Vorherige autologe SZT, n (%)	87 (90)	99 (88)
Vorherige allogene SZT, n (%)	8 (8)	8 (7)
Zu einem beliebigen Zeitpunkt refraktär gegenüber vorheriger Therapie, n (%)	97 (100)	113 (100)
Refraktär gegenüber PI + IMiD + anti-CD38-Antikörper, n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Refraktär gegenüber letzter vorheriger Therapielinie, n (%)	96 (99)	112 (99)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ISS: International Staging System (internationales System zur Stadieneinteilung); PI: Proteasom-Inhibitor; IMiD: Immunmodulator (Immunomodulatory Drug); SZT: Stammzelltransplantation; N. z.: Nicht zutreffend.

^a Plasmozytome wurden erst vor der Lymphozytendepletion bewertet.

Die Wirksamkeitsergebnisse basierten auf der Gesamtansprechrate, die durch die Bewertung des unabhängigen Prüfungsausschusses anhand der IMWG-Kriterien bestimmt wurde (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse für Studie MMY2001

Analyseset	Alle Behandelten (N = 97)	Alle mit Leukapherese (N = 113)
Gesamtansprechrate (sCR^a + VGPR + PR), n (%) 95 %-KI (%)	95 (97,9) (92,7; 99,7)	95 (84,1) (76,0; 90,3)
Stringentes komplettes Ansprechen (sCR) ^a , n (%)	78 (80,4)	78 (69)
Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR), n (%)	14 (14,4)	14 (12,4)
Partielles Ansprechen (PR), n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
Dauer des Ansprechens (DOR) (Monate): Median (95 %-KI)	21,8 (21,8; NA)	-
DOR, wenn das beste Ansprechen sCR ^a ist (Monate): Median (95 %-KI)	NA (21,8; NA)	-
Zeit bis zum Ansprechen (Monate) Median (Spanne)	0,95 (0,9-10,7)	-
MRD-Negativitätsrate, n (%)^b 95 %-KI (%)	56 (57,7) (47,3; 67,7)	56 (49,6) (40,0; 59,1)

MRD-negative Patienten mit sCR, n (%) ^b	42 (43,3)	42 (37,2)
95 %-KI (%)	(33,3; 53,7)	(28,3; 46,8)

KI = Konfidenzintervall; MRD = Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NA = nicht abschätzbar

sCR = Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); VGPR = Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response), PR = Partielles Ansprechen (Partial Response); CR = Komplettes Ansprechen (Complete Response), DOR = Dauer des Ansprechens (Duration of Response)

Anmerkungen: Basierend auf einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten

^a Alle Fälle eines kompletten Ansprechens (CR) waren stringentes komplettes Ansprechen (CRs).

^b Es wurden nur MRD-Bewertungen (Testschwellenwert 10^{-5}) innerhalb von 3 Monaten nach Erreichen einer CR/sCR bis zu Tod/Progression/Anschluss-therapie (exklusiv) berücksichtigt. Alle Fälle eines kompletten Ansprechens (CR) waren stringentes komplettes Ansprechen (CRs). Die MRD-Negativitätsrate [(%) 95 %-KI] bei auswertbaren Patienten (n = 61) betrug 91,8 % [81,9 %; 97,3 %].

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für CARVYKTI eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei multiplem Myelom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von CARVYKTI wurde bei 97 Patienten mit multiplem Myelom untersucht, die eine einmalige CARVYKTI-Infusion mit einer medianen Dosis von $0,71 \times 10^6$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen/kg (Spanne: $0,51 \times 10^6$ bis $0,95 \times 10^6$ Zellen/kg) erhielten.

Nach einer einmaligen Infusion wies CARVYKTI eine initiale Expansionsphase auf, gefolgt von einer raschen und dann einer langsameren Abnahme. Es war jedoch eine hohe interindividuelle Variabilität zu beobachten.

Tabelle 8: Pharmakokinetische Parameter von CARVYKTI bei Patienten mit multiplem Myelom

Parameter	Zusammenfassende Statistiken	N = 97
C_{max} (Kopien/ μ g genomischer DNA)	Mittelwert (SD), n	48 692 (27 174), 97
t_{max} (Tag)	Median (Spanne), n	12,71 (8,73–329,77), 97
AUC _{0–28d} (Kopien*Tag/ μ g genomischer DNA)	Mittelwert (SD), n	504 496 (385 380), 97
AUC _{0–last} (Kopien*Tag/ μ g genomischer DNA)	Mittelwert (SD), n	1 098 030 (1 387 010), 97
AUC _{0–6m} (Kopien*Tag/ μ g genomischer DNA)	Mittelwert (SD), n	1 033 373 (1 355 394), 96
$t_{1/2}$ (Tag)	Mittelwert (SD), n	23,5 (24,2), 42
t_{last} (Tag)	Median (Spanne), n	125,90 (20,04–702,12), 97

Nach der Zellexpansion wurde bei allen Patienten die Persistenzphase von CARVYKTI beobachtet. Zum Zeitpunkt der Analyse (n = 65) dauerte es im Median etwa 100 Tage nach der Infusion, bis die CAR-Transgenspiegel im peripheren Blut wieder auf den Ausgangswert vor der Anwendung zurückgingen (Spanne: 28–365 Tage).

Nachweisbare CARVYKTI-Expositionen im Knochenmark deuten auf eine Verteilung von CARVYKTI aus dem systemischen Kreislauf in das Knochenmark hin. Ähnlich wie die Transgenspiegel im Blut gingen auch die Transgenspiegel im Knochenmark mit der Zeit zurück und wiesen eine hohe interindividuelle Variabilität auf.

Besondere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von CARVYKTI (C_{\max} und AUC_{0-28d}) wurde durch das Alter nicht beeinflusst (Spanne: 43–78 Jahre, einschließlich Patienten < 65 Jahre (n = 62; 63,9 %), 65–75 Jahre (n = 27; 27,8 %) und > 75 Jahre (n = 8; 8,2 %)).

Die Pharmakokinetik von CARVYKTI (C_{\max} und AUC_{0-28d}) wurde auch nicht durch Geschlecht, Körpergewicht und/oder ethnische Zugehörigkeit beeinflusst.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine Studien zu Nierenfunktionsstörungen mit CARVYKTI durchgeführt. Die C_{\max} und AUC_{0-28d} von CARVYKTI waren bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ($60 \text{ ml/min} \leq \text{Kreatinin-Clearance [CRCL]} < 90 \text{ ml/min}$) und Patienten mit normaler Nierenfunktion ($\text{CRCL} \geq 90 \text{ ml/min}$) vergleichbar.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine Studien zu Leberfunktionsstörungen mit CARVYKTI durchgeführt. Die C_{\max} und AUC_{0-28d} von CARVYKTI waren bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung [(Gesamtbilirubin \leq obere Normgrenze (ONG) und Aspartataminotransferase $>$ ONG) oder (ONG $<$ Gesamtbilirubin \leq 1,5-fache ONG)] und Patienten mit normaler Leberfunktion vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

CARVYKTI besteht aus genetisch modifizierten humanen T-Zellen; daher existieren keine repräsentativen *In-vitro*-Assays, *Ex-vivo*-Modelle oder *In-vivo*-Modelle, welche die toxikologischen Eigenschaften des humanen Produkts genau abbilden können. Folglich wurden keine toxikologischen Standardstudien im Rahmen der Arzneimittel-Entwicklung durchgeführt.

Karzinogenität und Mutagenität

Es wurden keine Studien zur Genotoxizität oder Karzinogenität durchgeführt.

Das Risiko einer Insertionsmutagenese bei der Herstellung von CARVYKTI nach Transduktion autologer humaner T-Zellen mit einem integrierenden lentiviralen Vektor (LV) wurde durch Auswertung des Integrationsmusters des Vektors in CARVYKTI vor der Infusion bewertet. Diese Analyse der genomischen Insertionsstellen wurde an 7 CARVYKTI-Proben von 6 Patienten mit multiplem Myelom und an 3 CARVYKTI-Proben von 3 gesunden Spendern durchgeführt. Es fanden sich keine Hinweise auf eine bevorzugte Integration in der Nähe wichtiger Gene.

Reproduktionstoxizität

Es liegen keine tierexperimentellen Studien zu CARVYKTI in Bezug auf eine Reproduktions- und Entwicklungstoxizität vor.

Es wurden keine Studien hinsichtlich der Auswirkungen von CARVYKTI auf die Fertilität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cryostor CS5 (enthält Dimethylsulfoxid)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

9 Monate.

Nach dem Auftauen: maximal 2,5 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C). Die CARVYKTI-Infusion muss unmittelbar nach dem Auftauen angewendet werden und innerhalb von 2,5 Stunden abgeschlossen sein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

CARVYKTI muss in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff (≤ -120 °C) gelagert und transportiert werden und muss eingefroren bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um sicherzustellen, dass lebensfähige Zellen für die Behandlung des Patienten zur Verfügung stehen. Das aufgetaute Arzneimittel darf nicht geschüttelt, erneut eingefroren oder gekühlt werden.

Den Infusionsbeutel in der Kryokassette aus Aluminium lagern.

Zu den Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Ethylvinylacetat (EVA)-Infusionsbeutel mit versiegeltem Zuführschlauch und zwei verfügbaren Spike-Ports, die entweder 30 ml (50-ml-Beutel) oder 70 ml (250-ml-Beutel) der Zelldispersion enthalten.

Jeder Infusionsbeutel ist in einer Kryokassette aus Aluminium verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

CARVYKTI darf nicht bestrahlt werden, da eine Bestrahlung das Arzneimittel inaktivieren könnte.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

CARVYKTI muss innerhalb der Einrichtung in geschlossenen, bruch- und auslaufsicheren Behältnissen transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält humane Blutzellen. Medizinisches Fachpersonal, das CARVYKTI handhabt, muss geeignete Vorsichtsmaßnahmen (Tragen von Handschuhen, Schutzkleidung und Schutzbrillen) treffen, um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden. CARVYKTI muss stets bei einer Temperatur von ≤ -120 °C gelagert werden, bis der Inhalt des Beutels für die Infusion aufgetaut wird.

Vorbereitung vor der Anwendung

Das Auftauen von CARVYKTI und die Infusion müssen zeitlich aufeinander abgestimmt werden. Die Startzeit der Infusion muss im Voraus festgelegt werden und der Startzeitpunkt für das Auftauen muss so angepasst werden, dass CARVYKTI für die Infusion zur Verfügung steht, wenn der Patient bereit ist. Nach dem Auftauen muss das Arzneimittel sofort angewendet werden und die Infusion muss innerhalb von 2,5 Stunden abgeschlossen sein.

- Vor der Vorbereitung von CARVYKTI muss die Identität des Patienten durch Abgleich mit den Patientenkennungen auf der CARVYKTI-Kryokassette und dem Chargeninformationsblatt bestätigt werden. Der CARVYKTI-Infusionsbeutel darf nicht aus der Kryokassette entnommen werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Sobald die Identität des Patienten bestätigt ist, soll der CARVYKTI-Infusionsbeutel aus der Kryokassette entnommen werden.

- Der Infusionsbeutel muss vor dem Auftauen auf Beschädigungen des Behältnisses wie Brüche oder Risse untersucht werden. Im Falle einer Beschädigung darf das Arzneimittel nicht infundiert werden. Nehmen Sie umgehend mit **Janssen-Cilag International NV** Kontakt auf.

Auftauen

- Der Infusionsbeutel soll vor dem Auftauen in einen verschließbaren Kunststoffbeutel gelegt werden.
- CARVYKTI soll bei einer Temperatur von $37\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ aufgetaut werden, wobei entweder ein Wasserbad oder ein Trockenauftaugerät verwendet werden soll, bis kein Eis mehr im Infusionsbeutel sichtbar ist. Die Gesamtzeit vom Beginn bis zum Abschluss des Auftauvorgangs soll nicht länger als 15 Minuten betragen.
- Der Infusionsbeutel soll aus dem verschließbaren Kunststoffbeutel genommen und trockengewischt werden. Der Inhalt des Infusionsbeutels soll vorsichtig durchmischt werden, um Zellklumpen aufzulösen. Bleiben sichtbare Zellklumpen bestehen, soll der Inhalt des Beutels weiterhin vorsichtig gemischt werden. Kleine Klumpen aus Zellmaterial müssen durch vorsichtiges Mischen von Hand aufgelöst werden. CARVYKTI darf vor der Infusion nicht in einen anderen Behälter vorgefiltert, gewaschen, abzentrifugiert und/oder in einem neuen Medium resuspendiert werden.
- Nach dem Auftauen darf das Arzneimittel nicht erneut eingefroren oder gekühlt werden.

Anwendung

- CARVYKTI ist ausschließlich zur einmaligen autologen Anwendung bestimmt.
- Stellen Sie vor der Infusion und während der Erholungsphase sicher, dass Tocilizumab und eine Notfallausrüstung zur Verfügung stehen.
- Bestätigen Sie die Identität des Patienten anhand der Patientenkennungen auf dem CARVYKTI-Infusionsbeutel und dem Chargeninformationsblatt. CARVYKTI darf nicht infundiert werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Nach dem Auftauen muss der gesamte Inhalt des CARVYKTI-Beutels innerhalb von 2,5 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) über eine intravenöse Infusion infundiert werden, wobei Infusionssets mit einem Inline-Filter zu verwenden sind. Die Infusion dauert in der Regel weniger als 60 Minuten.
- Verwenden Sie KEINEN leukozytendepletierenden Filter.
- Den Inhalt des Beutels während der CARVYKTI-Infusion vorsichtig mischen, um Zellklumpen aufzulösen.
- Nachdem der gesamte Inhalt des Produktbeutels infundiert wurde, spülen Sie die Infusionsleitung einschließlich des Inline-Filters mit 9-mg/ml-Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9 %), um sicherzustellen, dass das gesamte Arzneimittel infundiert wird.

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliche Materialien, die mit CARVYKTI in Kontakt gekommen sind (feste und flüssige Abfälle), sind als potenziell infektiöser Abfall entsprechend den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Material humanen Ursprungs zu behandeln und zu beseitigen.

Maßnahmen bei unbeabsichtigter Exposition

Bei einer unbeabsichtigten Exposition sind die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Material humanen Ursprungs zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit CARVYKTI in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1648/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE)
FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE
UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE
UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON
MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN
BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur,
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Kontrollierte Distribution und Verfügbarkeit von Tocilizumab

Um die mit der CARVYKTI-Behandlung verbundenen Risiken eines CRS (einschließlich HLH) und einer Neurotoxizität (einschließlich ICANS und anderer Neurotoxizität) zu minimieren, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sicherstellen, dass die Zentren, die CARVYKTI anwenden, entsprechend dem folgenden vereinbarten Programm zur kontrollierten Distribution qualifiziert sind.

- Ein sofortiger Zugang zu einer Dosis Tocilizumab pro Patient wird vor Ort vor der CARVYKTI-Infusion sichergestellt. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis von Tocilizumab haben. Für den Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses gemäß der Liste für Lieferengpässe der Europäischen Arzneimittelagentur nicht verfügbar ist, stellt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sicher, dass vor Ort geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung eines CRS anstelle von Tocilizumab zur Verfügung stehen.

CARVYKTI wird nur an Zentren geliefert, die qualifiziert sind und nur dann, wenn das an der Behandlung eines Patienten beteiligte medizinische Fachpersonal das Schulungsprogramm für medizinisches Fachpersonal abgeschlossen hat.

Schulungsprogramm: Vor der Markteinführung von CARVYKTI in jedem Mitgliedstaat muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde über den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien einigen.

Schulungsprogramm für medizinisches Fachpersonal

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass bei der Markteinführung in jedem Mitgliedstaat, in dem CARVYKTI vermarktet wird, das medizinische Fachpersonal, das CARVYKTI verordnet, abgibt und anwendet, eine entsprechende Anleitung erhält:

- zur Erhöhung der Aufmerksamkeit für ein CRS (einschließlich HLH) und für eine Neurotoxizität (einschließlich ICANS und andere Neurotoxizität) und deren angemessene Überwachung, Vorbeugung und Behandlung, einschließlich der Bedeutung der Verfügbarkeit von Tocilizumab im Zentrum vor der Behandlung eines jeden Patienten.
- zur Erleichterung der Patientenaufklärung mit relevanten Informationen.
- zur Meldung dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit CARVYKTI.
- zur Sicherstellung, dass vor der Behandlung eines Patienten Tocilizumab für jeden Patienten vor Ort verfügbar ist. Für den Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses gemäß der Liste für Lieferengpässe der Europäischen Arzneimittelagentur nicht verfügbar ist, ist sicher zu stellen, dass vor Ort geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung eines CRS zur Verfügung stehen.

Schulung zum Umgang mit dem Arzneimittel:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass das medizinische Fachpersonal und andere Personen, die mit dem Transport, der Lagerung, dem Auftauen, der Vorbereitung oder dem Umgang mit CARVYKTI betraut sind, eine Schulung erhalten:

- zur Erhöhung der Aufmerksamkeit für das bedeutende potenzielle Risiko einer Beeinträchtigung der Lebensfähigkeit von Zellen aufgrund unsachgemäßer Handhabung oder Vorbereitung des Arzneimittels.
- zur Vermittlung von Hinweisen zu Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder Anwendung von CARVYKTI (d. h. wie das Arzneimittel vor der Anwendung zu prüfen, wie es aufzutauen und wie es anzuwenden ist).

Aufklärungsprogramm für Patienten

Um Patienten zu informieren und Folgendes zu erklären:

- die Risiken eines CRS (einschließlich HLH) und Neurotoxizität (einschließlich ICANS und anderer Neurotoxizität) im Zusammenhang mit CARVYKTI sowie die Sensibilisierung für Symptome, die eine sofortige medizinische Behandlung erfordern.
- die Notwendigkeit, die Patientenkarte stets bei sich zu tragen und sie allen medizinischen Fachkräften vorzuzeigen, die an der Behandlung beteiligt sind (auch in Notfällen), damit diese umgehend die mit der CAR-T-Behandlung betraute medizinische Fachkraft kontaktieren können.
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Zur weiteren Charakterisierung der Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit von CARVYKTI bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen Immunmodulator und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse einer Langzeitstudie zur Nachbeobachtung von Patienten, die zuvor mit ciltacabtagene autoleucel behandelt wurden, vorlegen.	Juni 2043
Zur weiteren Charakterisierung der Langzeit-Sicherheit von CARVYKTI bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen Immunmodulator und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine auf einem Register basierende Sicherheitsstudie zur Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung durchführen und die Ergebnisse vorlegen.	Dezember 2042
Zur weiteren Charakterisierung der Langzeit-Sicherheit von CARVYKTI bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen Immunmodulator und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Sicherheitsstudie zur Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung durchführen, die auf Patientendaten hauptsächlich aus der EU-Region basiert, und die Ergebnisse vorlegen.	Dezember 2042

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von CARVYKTI bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom zu bestätigen, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen Immunmodulator und einen Anti-CD38-Antikörper,	Dezember 2022

<p>und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die finalen Studienergebnisse der Zulassungsstudie CARTITUDE-1 (MMY2001) vorlegen.</p>	
<p>Um die Wirksamkeit und Sicherheit von CARVYKTI bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom zu bestätigen, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen Immunmodulator und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Phase-III-Studie CARTITUDE-4 (MMY3002) vorlegen.</p>	<p>Dezember 2026</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERES BEHÄLTNIS (KRYOKASSETTE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1,0 \times 10^8$ Zellen Infusionsdispersion.
Ciltacabtagene autoleucl (CAR+ lebensfähige T-Zellen)

2. WIRKSTOFF(E)

Dieses Arzneimittel enthält Zellen humanen Ursprungs.

Autologe humane T-Zellen, die *ex vivo* genetisch mit einem lentiviralen Vektor modifiziert wurden, der für einen chimären Antigenrezeptor (CAR) gegen BCMA kodiert.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Cryostor CS5 (enthält Dimethylsulfoxid).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionsdispersion

30 ml oder 70 ml Zelldispersion pro Beutel.
Siehe Chargeninformationsblatt.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nicht bestrahlen.
KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden.
Nicht schütteln.
Nicht im Kühlschrank lagern.
Vorgesehenen Empfänger und Produkt ordnungsgemäß identifizieren.

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Tiefgekühlt bei ≤ -120 °C in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff lagern und transportieren.
Das Arzneimittel bis zur Anwendung nicht auftauen.
Nicht wieder einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält humane Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss entsprechend den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1648/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Ch.-B.
Name des Patienten:
Geburtsdatum des Patienten:
SEC:
Beutel-ID:
Auftrags-ID:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

Nicht zutreffend.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**INFUSIONSBEUTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1,0 \times 10^8$ Zellen Infusionsdispersion
Ciltacabtagene autoleucel (CAR+ lebensfähige T-Zellen)
Nur zur intravenösen Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Ch.-B.
Name des Patienten:
Geburtsdatum des Patienten:
SEC:
Beutel-ID:
Auftrags-ID:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

30 ml oder 70 ml Zelldispersion pro Beutel
Siehe Chargeninformationsblatt.

6. WEITERE ANGABEN

Nur zur autologen Anwendung.
Patienten-ID bestätigen

ANGABEN AUF DEM CHARGENINFORMATIONSBLECH, DAS JEDER LIEFERUNG FÜR EINEN PATIENTEN BEILIEGT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1,0 \times 10^8$ Zellen Infusionsdispersion.
Ciltacabtagene autoleucel (CAR+ lebensfähige T-Zellen)

2. WIRKSTOFF(E)

Autologe humane T-Zellen, die *ex vivo* mit einem lentiviralen Vektor genetisch modifiziert wurden, der für einen chimären Antigenrezeptor (CAR) gegen BCMA kodiert.
Dieses Arzneimittel enthält Zellen humanen Ursprungs.

3. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Chargen-Nummer	Beutel-ID	Gewicht des Patienten (kg)	Gesamtvolumen (ml)	Produktdosierung pro Beutel

Eine Kryokassette aus Aluminium mit einem einzeln verpackten sterilen Infusionsbeutel.

4. DOSIS DES ARZNEIMITTELS

Die Zieldosis beträgt $0,75 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht (nicht mehr als $1,0 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen).

Patienten mit einem Gewicht von 100 kg und darunter: $0,5 - 1,0 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht.

Patienten über 100 kg: $0,5 - 1,0 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Gewicht).

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.

6. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

BEWAHREN SIE DIESES DOKUMENT AUF UND HALTEN SIE ES BEREIT, WENN SIE DIE ANWENDUNG VON CARVYKTI VORBEREITEN.

Nur zur autologen Anwendung.

Nicht bestrahlen.

KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden.

Nicht schütteln.

Nicht im Kühlschrank lagern.

Vorgesehenen Empfänger und Produkt ordnungsgemäß identifizieren.

7. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Tiefgekühlt lagern und transportieren ($\leq -120\text{ °C}$). Den Infusionsbeutel in der Kryokassette aus Aluminium lagern, bis er aufgetaut und angewendet wird. Den Infusionsbeutel vor dem Auftauen in einen verschließbaren Kunststoffbeutel legen. Den Beutel erst nach dem Auftauen öffnen. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

8. VERFALLDATUM UND ANDERE CHARGENSPEZIFISCHEN INFORMATIONEN

Hergestellt von:	
Herstellungsdatum:	
Verfalldatum:	TT/MM/JJJJ

9. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält humane Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss entsprechend den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs entsorgt werden.

10. SPENDER- UND PRODUKTCODE**PATIENTENANGABEN**

Name des Patienten:

Geburtsdatum des Patienten:

SEC:

Auftrags-ID:

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1648/001

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1,0 \times 10^8$ Zellen Infusionsdispersion Ciltacabtagene autoleucel (CAR+ lebensfähige T-Zellen)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Der Arzt oder das medizinische Fachpersonal händigt Ihnen eine Patientenkarte aus, die wichtige Sicherheitsinformationen über die Behandlung mit CARVYKTI enthält. Lesen Sie diesen aufmerksam durch und befolgen Sie die Anweisungen auf der Karte.
- Tragen Sie die Patientenkarte immer bei sich und zeigen Sie sie allen Ärzten oder Pflegekräften, die Sie behandeln, oder wenn Sie in ein Krankenhaus kommen.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist CARVYKTI und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von CARVYKTI beachten?
3. Wie wird CARVYKTI angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CARVYKTI aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist CARVYKTI und wofür wird es angewendet?

- CARVYKTI ist eine Form von Arzneimittel, das als „genetisch modifizierte Zelltherapie“ bezeichnet wird und das speziell für Sie aus Ihren eigenen weißen Blutzellen, den sogenannten T-Zellen, hergestellt wird.
- CARVYKTI wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Knochenmarkkrebs, dem sogenannten multiplen Myelom, angewendet. Es wird angewendet, wenn mindestens drei andere Behandlungsmethoden nicht wirksam waren.

Wie wirkt CARVYKTI?

- Die aus Ihrem Blut entnommenen weißen Blutzellen werden im Labor modifiziert. Es wird ein Gen eingefügt, das den Zellen ermöglicht, ein Protein auszubilden, welches als chimärer Antigenrezeptor (CAR) bezeichnet wird.
- Dieser CAR kann sich an ein bestimmtes Protein auf der Oberfläche der Myelomzellen anlagern, was es Ihren weißen Blutzellen ermöglicht, die Myelomzellen zu erkennen und anzugreifen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von CARVYKTI beachten?

CARVYKTI darf nicht bei Ihnen angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- wenn Sie gegen einen der Bestandteile der Arzneimittel allergisch sind, die Ihnen gegeben werden, um die Anzahl der weißen Blutzellen in Ihrem Blut vor der Behandlung mit CARVYKTI zu verringern (vorbereitende Therapie zur Lymphozytendepletion) (siehe auch Abschnitt 3 „Wie ist CARVYKTI anzuwenden?“).

Wenn Sie vermuten, dass Sie allergisch sein könnten, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Informieren Sie Ihren Arzt vor der Anwendung von CARVYKTI, wenn bei Ihnen Folgendes zutrifft:

- aktuelle oder frühere Probleme mit Ihrem Nervensystem – wie zum Beispiel Anfälle, Schlaganfall, Neuauftreten oder Verschlechterung von Gedächtnisverlust
- Lungen-, Herz- oder Blutdruckprobleme (erniedrigt oder erhöht)
- Leber- oder Nierenprobleme
- Anzeichen oder Symptome einer Graft-versus-Host-Erkrankung (Spender gegen Empfänger-Reaktion). Diese tritt auf, wenn sich transplantierte Zellen gegen Ihren Körper richten und Symptome wie Hautausschlag, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und blutigen Stuhl verursachen.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor CARVYKTI bei Ihnen angewendet wird.

Tests und Untersuchungen

Bevor CARVYKTI bei Ihnen angewendet wird, wird Ihr Arzt:

- die Zahl der Blutzellen in Ihrem Blut kontrollieren
- Lunge, Herz und Blutdruck untersuchen
- auf Anzeichen einer Infektion achten – eine Infektion wird behandelt, bevor Sie CARVYKTI erhalten
- überprüfen, ob sich Ihre Krebserkrankung verschlechtert
- Sie auf eine Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV-Infektion untersuchen
- prüfen, ob Sie in den letzten 6 Wochen eine Impfung erhalten haben oder in den nächsten Monaten eine Impfung planen.

Nach der Behandlung mit CARVYKTI wird Ihr Arzt:

- regelmäßig Ihr Blut kontrollieren, da die Anzahl der Blutzellen und anderer Blutbestandteile abnehmen kann.

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie Fieber, Schüttelfrost oder andere Anzeichen oder Symptome einer Infektion bekommen, sich müde fühlen oder Blutergüsse oder Blutungen haben.

Achten Sie auf schwerwiegende Nebenwirkungen

Es gibt schwerwiegende Nebenwirkungen, über die Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal unverzüglich informieren müssen und die eine sofortige ärztliche Behandlung erforderlich machen können. Beachten Sie die Angaben in Abschnitt 4 unter „Schwerwiegende Nebenwirkungen“.

Kinder und Jugendliche

CARVYKTI darf nicht bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren angewendet werden, da das Arzneimittel in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde und nicht bekannt ist, ob es sicher und wirksam ist.

Anwendung von CARVYKTI zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bevor CARVYKTI bei Ihnen angewendet wird, informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden, insbesondere:

- Arzneimittel, die Ihr Immunsystem schwächen, wie zum Beispiel Kortikosteroide. Diese Arzneimittel können die Wirkung von CARVYKTI beeinträchtigen.

Impfstoffe und CARVYKTI

Bestimmte Impfstoffe, sogenannte Lebendimpfstoffe, dürfen Ihnen nicht gegeben werden:

- in den 6 Wochen vor der kurzen Chemotherapie (der so genannten lymphozytendepletierenden Chemotherapie), die der Vorbereitung Ihres Körpers auf die CARVYKTI-Zellen dient.
- nach der Behandlung mit CARVYKTI, während sich Ihr Immunsystem erholt.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie irgendwelche Impfungen benötigen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

- Der Grund hierfür ist, dass die Auswirkungen von CARVYKTI bei schwangeren oder stillenden Frauen nicht bekannt sind.
- CARVYKTI kann Ihr ungeborenes Kind oder Ihren Säugling schädigen.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie nach der Behandlung mit CARVYKTI glauben, dass Sie schwanger sein könnten.

Vor Beginn der Behandlung müssen Sie einen Schwangerschaftstest durchführen. CARVYKTI darf nur angewendet werden, wenn das Ergebnis zeigt, dass Sie nicht schwanger sind.

Wenn Sie eine CARVYKTI-Behandlung erhalten haben, besprechen Sie alle Pläne hinsichtlich einer zukünftigen Schwangerschaft mit Ihrem Arzt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen und Maschinen

CARVYKTI kann Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit, Werkzeuge oder Maschinen zu bedienen, stark beeinträchtigen und Nebenwirkungen hervorrufen, die dazu führen können, dass Sie:

- sich müde fühlen
- Gleichgewichts- und Koordinationsprobleme haben
- sich verwirrt, schwach oder schwindlig fühlen.

Fahren Sie kein Auto und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen bis mindestens 8 Wochen nach der Behandlung mit CARVYKTI oder falls diese Symptome zurückkehren.

CARVYKTI enthält Dimethylsulfoxid (DMSO) und Kanamycin

Dieses Arzneimittel enthält DMSO (ein Stoff, der zur Konservierung von gefrorenen Zellen verwendet wird) und kann Spuren von Kanamycin (ein „Aminoglykosid“-Antibiotikum) enthalten, die beide gelegentlich allergische Reaktionen hervorrufen können. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen einer möglichen allergischen Reaktion überwachen.

3. Wie wird CARVYKTI angewendet?

CARVYKTI wird Ihnen immer von medizinischem Fachpersonal in einem qualifizierten Behandlungszentrum gegeben.

Herstellung von CARVYKTI aus Ihren eigenen Blutzellen

CARVYKTI wird aus Ihren eigenen weißen Blutzellen hergestellt. Zur Herstellung Ihres Arzneimittels werden Ihnen Blutzellen entnommen.

- Ihr Arzt nimmt Ihnen mit einem Katheter (Schlauch), der in Ihre Vene eingeführt wird, Blut ab.
- Einige Ihrer weißen Blutzellen werden von Ihrem Blut abgetrennt – das übrige Blut wird in Ihre Vene zurückgeführt. Dieser Vorgang wird als „Leukapherese“ bezeichnet.
- Dieser Vorgang kann 3 bis 6 Stunden dauern und muss möglicherweise wiederholt werden.
- Ihre weißen Blutzellen werden anschließend an das Produktionszentrum geschickt, in dem sie genetisch modifiziert werden, um daraus CARVYKTI herzustellen. Dieser Vorgang dauert ungefähr 4 Wochen.

- Während der Herstellung von CARVYKTI erhalten Sie möglicherweise andere Arzneimittel zur Behandlung des multiplen Myeloms. Dies dient dazu, dass sich der Zustand Ihres multiplen Myeloms nicht verschlechtert.

Arzneimittel, die vor einer Behandlung mit CARVYKTI angewendet werden

Einige Tage vorher – Sie erhalten eine Behandlung, die als „lymphozytendepletierende Therapie“ bezeichnet wird, um Ihren Körper auf den Erhalt von CARVYKTI vorzubereiten. Durch diese Behandlung wird die Anzahl der weißen Blutzellen in Ihrem Blut verringert, sodass sich die genetisch modifizierten weißen Blutzellen in CARVYKTI vermehren können, wenn sie Ihrem Körper zurückgeführt werden.

30 bis 60 Minuten vorher – Sie erhalten möglicherweise andere Arzneimittel. Hierzu können gehören:

- Antihistaminika gegen eine allergische Reaktion, wie zum Beispiel Diphenhydramin
- Arzneimittel gegen Fieber, wie zum Beispiel Paracetamol.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird sorgfältig überprüfen, ob die CARVYKTI-Behandlung, die Sie erhalten, von Ihren eigenen weißen Blutzellen stammt.

Wie Sie CARVYKTI erhalten

CARVYKTI ist eine einmalige Behandlung. Es wird Ihnen nicht noch einmal gegeben.

- Der Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen CARVYKTI über einen Tropf in die Vene geben. Dies wird als „intravenöse Infusion“ bezeichnet und dauert für gewöhnlich weniger als 60 Minuten.

CARVYKTI ist die genetisch modifizierte Version Ihrer weißen Blutzellen.

- Ihr Arzt/das medizinische Fachpersonal, der/das CARVYKTI anwendet, wird geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen, um die Übertragung von Infektionskrankheiten zu verhindern.
- Zudem werden die lokal geltenden Bestimmungen zur Reinigung oder Entsorgung von jeglichen Materialien, die mit CARVYKTI in Kontakt gekommen sind, befolgt.

Nachdem Sie CARVYKTI erhalten haben

- Planen Sie ein, nach der Behandlung mit CARVYKTI mindestens 4 Wochen in der Nähe des Krankenhauses zu bleiben, in dem Sie behandelt wurden.
 - Sie müssen nach der Behandlung mit CARVYKTI mindestens 14 Tage lang jeden Tag ins Krankenhaus kommen. So kann Ihr Arzt kontrollieren, ob Ihre Behandlung wirkt, und Sie behandeln, wenn Sie Nebenwirkungen bekommen. Wenn bei Ihnen schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, müssen Sie möglicherweise so lange im Krankenhaus bleiben, bis Ihre Nebenwirkungen unter Kontrolle sind und Sie das Krankenhaus sicher verlassen können.
 - Wenn Sie einen Termin versäumen, rufen Sie Ihren Arzt oder das qualifizierte Behandlungszentrum so schnell wie möglich an, um einen neuen Termin zu vereinbaren.
- Um Ihre Gesundheit nachbeobachten zu können und um die Langzeitwirkungen von CARVYKTI besser zu verstehen, werden Sie um Ihr Einverständnis gebeten, Ihre Daten über einen Zeitraum vom mindestens 15 Jahren in einem Register (Datenbank) aufnehmen zu dürfen.
- Das Vorhandensein von CARVYKTI in Ihrem Blut kann dazu führen, dass einige handelsübliche HIV-Tests Sie fälschlicherweise als HIV-positiv einstufen, obwohl Sie möglicherweise HIV-negativ sind.
- Spenden Sie kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für Transplantationszwecke, nachdem Sie CARVYKTI erhalten haben.

4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

CARVYKTI kann Nebenwirkungen verursachen, die schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein können.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Nehmen Sie sofort ärztliche Hilfe in Anspruch, wenn eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, die schwer verlaufen und zum Tod führen können.

- Eine schwerwiegende Immunreaktion, die als „Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)“ bezeichnet wird; einige Anzeichen hierfür sind:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schüttelfrost, Fieber (38 °C oder höher),
- schneller Herzschlag, Schwierigkeiten beim Atmen,
- niedriger Blutdruck, der zu Schwindelgefühlen oder Benommenheit führen kann.

- Auswirkungen auf das Nervensystem, deren Symptome erst Tage oder Wochen nach der Infusion auftreten und zunächst unauffällig sein können. Manche dieser Symptome können Anzeichen einer schwerwiegenden Immunreaktion sein, die als „Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom“ (ICANS) bezeichnet wird.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Verwirrtheitsgefühl,
- eingeschränkte Aufmerksamkeit, Orientierungslosigkeit, Angstgefühl, Gedächtnisverlust,
- Schwierigkeiten beim Sprechen oder undeutliche Sprache,
- verlangsamte Bewegungen, Veränderungen der Handschrift.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Verlust der Koordination, wodurch Bewegung und Gleichgewicht beeinträchtigt werden,
- Schwierigkeiten beim Lesen, Schreiben und Verstehen von Wörtern,
- Persönlichkeitsveränderungen, wozu weniger gesprächig zu sein, mangelndes Interesse an Aktivitäten und verminderte Mimik gehören können.

Wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bemerken, nehmen Sie sofort ärztliche Hilfe in Anspruch.

Andere Nebenwirkungen

Nachstehend sind weitere Nebenwirkungen aufgeführt. Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen bekommen.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektion der Nase, der Nasennebenhöhlen oder des Rachens (Erkältung)
- bakterielle Infektion
- Husten, Kurzatmigkeit
- Kopfschmerzen
- Schmerzen, einschließlich Muskel- und Gelenkschmerzen
- Magenschmerzen
- Schwellungen aufgrund von Flüssigkeitsansammlungen im Körper
- starkes Müdigkeitsgefühl
- Übelkeit (Unwohlsein), verminderter Appetit, Verstopfung, Erbrechen, Durchfall
- Probleme bei der Bewegung, einschließlich Muskelkrämpfe und Muskelverspannungen

- Auffälligkeiten bei Blutuntersuchungen:
 - niedrige Anzahl an weißen Blutzellen (einschließlich der Neutrophilen und Lymphozyten), möglicherweise zusammen mit einer Infektion und Fieber
 - niedrige Anzahl an Blutplättchen (Zellen, die zur Blutgerinnung beitragen) und an roten Blutzellen
 - niedriger Kalzium-, Natrium-, Kalium-, Magnesium- und Phosphatspiegel im Blut
 - niedriger Albumin-Wert, eine Art von Eiweiß im Blut
 - niedriger Fibrinogen-Wert, eine Art von Eiweiß im Blut, wodurch die Blutgerinnung erschwert wird
 - erhöhte Werte eines Eiweißes mit der Bezeichnung „Ferritin“ im Blut
 - erhöhte Werte der Enzyme mit den Bezeichnungen „alkalische Phosphatase“, „Laktatdehydrogenase“, „Gamma-Glutamyltransferase“ und „Transaminasen“ im Blut
- niedriger Sauerstoffgehalt im Blut, was zu Kurzatmigkeit, Husten, Kopfschmerzen und Verwirrung führt
- erhöhter Blutdruck

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Nervenschäden, die Kribbeln, Taubheitsgefühl, Schmerzen oder Verlust des Schmerzempfindens verursachen können
- anormaler Herzschlag
- Blutungen, die schwer sein können und als „Hämorrhagie“ bezeichnet werden
- Nierenversagen
- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Virusinfektion
- schwere Infektion im ganzen Körper (Sepsis)
- schwerwiegende Immunreaktion mit Beteiligung der Blutzellen – kann zu einer Vergrößerung der Leber und der Milz führen und wird als „hämophagozytische Lymphohistiozytose“ bezeichnet
- Muskelzittern
- Schlafstörungen
- leichte Muskelschwäche infolge einer Nervenschädigung
- hoher Bilirubingehalt im Blut
- erhöhte Werte eines Eiweißes mit der Bezeichnung „C-reaktives Protein“ im Blut, was auf eine Infektion oder Entzündung hinweisen kann
- niedrige Anzahl an Antikörpern im Blut, den sogenannten Immunglobulinen, wodurch es zu Infektionen kommen kann
- schwere Verwirrtheit
- Infektion mit einer Herpesvirus-Art, dem sogenannten „Zytomegalievirus“

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, falls eine der oben genannten Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt. Versuchen Sie nicht, Ihre Symptome selbst mit anderen Arzneimitteln zu behandeln.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist CARVYKTI aufzubewahren?

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bestimmt.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett des Behältnisses und dem Infusionsbeutel nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Tiefgekühlt in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff ($\leq -120\text{ °C}$) lagern, bis es zur Anwendung aufgetaut wird.

Nicht wieder einfrieren.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was CARVYKTI enthält

Der Wirkstoff ist: Ciltacabtagene autoleucl.

Jeder Infusionsbeutel mit CARVYKTI enthält eine ciltacabtagene autoleucl Zelldispersion mit $3,2 \times 10^6$ bis $1,0 \times 10^8$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen, suspendiert in einer Kryokonservierungslösung. Ein Infusionsbeutel enthält 30 ml oder 70 ml Infusionsdispersion.

Die sonstigen Bestandteile sind: eine Lösung (Cryostor CS5), die zur Konservierung von gefrorenen Zellen verwendet wird (siehe Abschnitt 2, CARVYKTI enthält DMSO und Kanamycin).

Dieses Arzneimittel enthält genetisch modifizierte menschliche Zellen.

Wie CARVYKTI aussieht und Inhalt der Packung

CARVYKTI ist eine farblose bis weiße Zelldispersion zur Infusion mit weißen, gelben und/oder rosafarbenen Schattierungen und mit 30 ml oder 70 ml Inhalt. Sie wird in einem 50-ml- bzw. 250-ml-Infusionsbeutel geliefert und ist einzeln in einer Kryokassette aus Aluminium verpackt.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

CARVYKTI darf nicht bestrahlt werden, da eine Bestrahlung das Arzneimittel inaktivieren könnte.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

CARVYKTI muss innerhalb der Einrichtung in geschlossenen, bruch- und auslaufsicheren Behältnissen transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält humane Blutzellen. Medizinische Fachpersonal, das CARVYKTI handhabt, muss geeignete Vorsichtsmaßnahmen (Tragen von Handschuhen, Schutzkleidung und Schutzbrillen) treffen, um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden. CARVYKTI muss stets bei einer Temperatur von ≤ -120 °C gelagert werden, bis der Inhalt des Beutels für die Infusion aufgetaut wird.

Vorbereitung vor der Anwendung

Das Auftauen von CARVYKTI und die Infusion müssen zeitlich aufeinander abgestimmt werden. Die Startzeit der Infusion muss im Voraus festgelegt werden und der Startzeitpunkt für das Auftauen muss so angepasst werden, dass CARVYKTI für die Infusion zur Verfügung steht, wenn der Patient bereit ist. Nach dem Auftauen muss das Arzneimittel sofort angewendet werden und die Infusion muss innerhalb von 2,5 Stunden abgeschlossen sein.

- Vor der Vorbereitung von CARVYKTI muss die Identität des Patienten durch Abgleich mit den Patientenkenntungen auf der CARVYKTI-Kryokassette und dem Chargeninformationsblatt bestätigt werden. Der CARVYKTI-Infusionsbeutel darf nicht aus der Kryokassette entnommen werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Sobald die Identität des Patienten bestätigt ist, soll der CARVYKTI-Infusionsbeutel aus der Kryokassette entnommen werden.
- Der Infusionsbeutel muss vor dem Auftauen auf Beschädigungen des Behältnisses wie Brüche oder Risse untersucht werden. Im Falle einer Beschädigung darf das Arzneimittel nicht infundiert werden. Nehmen Sie umgehend mit **Janssen-Cilag International NV** Kontakt auf.

Auftauen

- Der Infusionsbeutel soll vor dem Auftauen in einen verschließbaren Kunststoffbeutel gelegt werden.
- CARVYKTI soll bei einer Temperatur von 37 °C \pm 2 °C aufgetaut werden, wobei entweder ein Wasserbad oder ein Trockenauftaugerät verwendet werden soll, bis kein Eis mehr im Infusionsbeutel sichtbar ist. Die Gesamtzeit vom Beginn bis zum Abschluss des Auftauvorgangs soll nicht länger als 15 Minuten betragen.
- Der Infusionsbeutel soll aus dem verschließbaren Kunststoffbeutel genommen und trockengewischt werden. Der Inhalt des Infusionsbeutels soll vorsichtig durchmischt werden, um Zellklumpen aufzulösen. Bleiben sichtbare Zellklumpen bestehen, soll der Inhalt des Beutels weiterhin vorsichtig gemischt werden. Kleine Klumpen aus Zellmaterial müssen durch vorsichtiges Mischen von Hand aufgelöst werden. CARVYKTI darf vor der Infusion nicht in einen anderen Behälter vorgefiltert, gewaschen, abzentrifugiert und/oder in einem neuen Medium resuspendiert werden.
- Nach dem Auftauen darf das Arzneimittel nicht erneut eingefroren oder gekühlt werden.

Anwendung

- CARVYKTI ist ausschließlich zur einmaligen autologen Anwendung bestimmt.

- Stellen Sie vor der Infusion und während der Erholungsphase sicher, dass Tocilizumab und eine Notfallausrüstung zur Verfügung stehen. Für den Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses gemäß der Liste für Lieferengpässe der Europäischen Arzneimittelagentur nicht verfügbar ist, stellen Sie sicher, dass vor Ort geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung eines CRS anstelle von Tocilizumab zur Verfügung stehen.
- Bestätigen Sie die Identität des Patienten anhand der Patientenkennungen auf dem CARVYKTI-Infusionsbeutel und dem Chargeninformationsblatt. CARVYKTI darf nicht infundiert werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Nach dem Auftauen muss der gesamte Inhalt des CARVYKTI-Beutels innerhalb von 2,5 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) über eine intravenöse Infusion infundiert werden, wobei Infusionssets mit einem Inline-Filter zu verwenden sind. Die Infusion dauert in der Regel weniger als 60 Minuten.
- Verwenden Sie KEINEN leukozytendepletierenden Filter.
- Den Inhalt des Beutels während der CARVYKTI-Infusion vorsichtig mischen, um Zellklumpen aufzulösen.
- Nachdem der gesamte Inhalt des Produktbeutels infundiert wurde, spülen Sie die Infusionsleitung einschließlich des Inline-Filters mit 9-mg/ml-Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9 %), um sicherzustellen, dass das gesamte Arzneimittel infundiert wird.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Entsorgung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliche Materialien, die mit CARVYKTI in Berührung gekommen sind (feste und flüssige Abfälle), sind als potenziell infektiöser Abfall entsprechend den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Material humanen Ursprungs zu behandeln und zu beseitigen.

Maßnahmen bei unbeabsichtigter Exposition

Bei einer unbeabsichtigten Exposition sind die lokal geltenden Bestimmungen für den Umgang mit Material humanen Ursprungs zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit CARVYKTI in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

ANHANG IV

**SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR
ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER
„BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.