**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CARVYKTI $3{,}2 \times 10^6 – 1 \times 10^8$ células, dispersión para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### 2.1 Descripción general

CARVYKTI (ciltacabtagén autoleucel) es un producto basado en células autólogas modificadas genéticamente, que contiene linfocitos T transducidos *ex vivo* mediante un vector lentiviral no replicativo que codifica un receptor antigénico quimérico (CAR) contra el antígeno de maduración de los linfocitos B (BCMA), que comprende dos anticuerpos de dominio único unidos a un dominio coestimulador 4-1BB y a un dominio de señalización CD3-zeta.

### 2.2. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada bolsa de perfusión de CARVYKTI específica para el paciente contiene ciltacabtagén autoleucel a una concentración dependiente del lote de linfocitos T autólogos modificados genéticamente que expresan un receptor antigénico quimérico anti-BCMA (células T CAR positivas viables) (ver sección 4.2). El medicamento se envasa en una bolsa de perfusión que contiene una dispersión celular para perfusión de $3{,}2 \times 10^6$ a $1 \times 10^8$ células T CAR positivas viables suspendidos en una solución de criopreservación.

Una bolsa de perfusión contiene 30 ml o 70 ml de dispersión para perfusión.

La composición celular y el número de células final dependen del peso corporal del paciente y varían entre lotes de pacientes individuales. Además de los linfocitos T, puede haber presentes células citotóxicas naturales (*natural killer*, NK por sus siglas en inglés).

La información cuantitativa del medicamento, incluida la concentración total de células viables, el volumen de dispersión y el número total de linfocitos CAR positivos por bolsa y la dosis suministrada se indican en la hoja de información del lote que se incluye con el contenedor criogénico utilizado para el transporte de CARVYKTI.

<u>Excipiente(s) con efecto conocido</u>
Cada dosis de CARVYKTI contiene 0,05 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) por ml y kanamicina residual (ver sección 4.4).
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión para perfusión
Una dispersión de incolora a blanca, con tonalidades de blanco, amarillo y rosado.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

CARVYKTI está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

### 4.2 Posología y forma de administración

CARVYKTI se debe administrar en un centro de tratamiento cualificado.
El tratamiento se debe iniciar bajo la dirección y supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas y que haya recibido formación sobre la administración y el manejo de pacientes tratados con CARVYKTI.
Antes de la perfusión, el centro de tratamiento cualificado debe disponer de al menos 1 dosis de tocilizumab para usarla en el caso de síndrome de liberación de citocinas (SLC) y poder acceder a otra dosis en las 8 horas posteriores a la dosis anterior (ver sección 4.4). En el caso excepcional de que no hubiera tocilizumab debido a un desabastecimiento que apareciera en el listado de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, antes de la perfusión se deben tener medidas alternativas adecuadas para el tratamiento del SLC en lugar de tocilizumab.
Debe estar disponible un equipo de emergencia antes de la perfusión y durante el período de recuperación.

<u>Posología</u>

CARVYKTI está destinado para uso autólogo (ver sección 4.4).

El tratamiento consiste en una dosis única para perfusión que contiene una dispersión de células T CAR positivas viables en una bolsa de perfusión.
La dosis objetivo es de $0,75 \times 10^6$ células T CAR positivas viables/kg de peso corporal (sin superar $1 \times 10^8$ células T CAR positivas viables).

Pacientes de 100 kg o menos: $0,5 - 1 \times 10^6$ células T CAR positivas viables/kg de peso corporal.
Pacientes de más de 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^8$ células T CAR positivas viables (no basado en el peso).

Vea la hoja de información del lote (HIL) que se adjunta para información adicional de la correspondiente dosis.

*Tratamiento puente*
Considere la administración de un tratamiento puente a elección del facultativo antes de la perfusión con CARVYKTI para reducir la carga tumoral o estabilizar la enfermedad (ver sección 4.4).

*Antes del tratamiento (régimen de linfodepleción)*
El régimen de linfodepleción se debe retrasar si el paciente presenta reacciones adversas graves del tratamiento puente anterior (incluida una infección activa que sea significativa desde un punto de vista clínico, toxicidad cardíaca y toxicidad pulmonar) (ver sección 5.1).
Es necesario confirmar la disponibilidad de CARVYKTI antes de iniciar el régimen de linfodepleción.
Se debe administrar un régimen de linfodepleción con ciclofosfamida 300 mg/m$^2$ intravenosa y fludarabina 30 mg/m$^2$ intravenosa, todos los días, durante 3 días. La perfusión de CARVYKTI se debe administrar de 5 a 7 días después de iniciar el régimen de linfodepleción. Si la resolución de las toxicidades a causa del régimen de linfodepleción a grado 1 o inferior requiere más de 14 días, lo que ocasiona retrasos en la administración de CARVYKTI, el régimen de linfodepleción se debe volver a administrar tras un mínimo de 21 días después de la primera dosis del primer régimen de linfodepleción.
Para modificación de la dosis de ciclofosfamida y fludarabina, consulte las correspondientes fichas técnicas de ciclofosfamida y fludarabina.

*Premedicación*
Los siguientes medicamentos previos a la perfusión se deben administrar a todos los pacientes de 30 a 60 minutos antes de iniciar la perfusión de CARVYKTI:

- Antipirético (paracetamol oral o intravenoso de 650 a 1.000 mg).
- Antihistamínico (difenhidramina oral o intravenosa de 25 a 50 mg o equivalente).

Se debe evitar el uso profiláctico de corticoides sistémicos, ya que pueden interferir con la actividad de CARVYKTI.

Poblaciones especiales
*Personas de edad avanzada*
No es necesario ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años.

*Pacientes seropositivos para el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)*
Actualmente no hay experiencia en la fabricación de CARVYKTI para pacientes que dan positivo para el VIH, el VHB activo o el VHC activo. La detección de VHB, VHC y VIH y otros agentes infecciosos se debe realizar antes de obtener las células para la fabricación.

*Población pediátrica*
No se ha establecido la seguridad y eficacia de CARVYKTI en niños menores de 18 años.
No se dispone de datos.

Forma de administración
CARVYKTI es únicamente para vía intravenosa.

NO utilice un filtro de leucodepleción.

*Preparación de la perfusión de CARVYKTI*
Antes de la perfusión y durante el periodo de recuperación, se debe garantizar la disponibilidad de tocilizumab, o alternativas adecuadas, en el caso excepcional de que no hubiera tocilizumab debido a un desabastecimiento que apareciera en el listado de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos y de un equipo de emergencia.

Antes de la perfusión, hay que confirmar que la identidad del paciente coincide con la información exclusiva del paciente del contenedor criogénico de CARVYKTI, de la bolsa de perfusión y de la hoja de información del lote (ver sección 4.4).

El medicamento no se debe descongelar hasta que esté listo para su uso. El momento de descongelación y de la perfusión de CARVYKTI se debe coordinar; la hora de la perfusión se debe confirmar con antelación y la hora de inicio de la descongelación se debe ajustar de forma que CARVYKTI esté disponible para la perfusión cuando el paciente esté preparado. El medicamento se debe administrar inmediatamente después de la descongelación y la perfusión debe finalizar en las 2,5 horas posteriores a la descongelación.

Para consultar las instrucciones detalladas de preparación, administración, medidas a adoptar en caso de exposición accidental y eliminación de CARVYKTI, ver sección 6.6.

## 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Hay que tener en cuenta las contraindicaciones de la quimioterapia de linfodepleción y el tratamiento de soporte .

## 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad
Se deben aplicar los requisitos de trazabilidad para medicamentos de terapias celulares avanzadas. Para garantizar la trazabilidad, tanto el nombre del medicamento como el número de lote y el nombre del paciente tratado se deben conservar durante un plazo de 30 años después de la fecha de caducidad del medicamento.

General
*Uso autólogo*
CARVYKTI está destinado para un único uso autólogo y bajo ninguna circunstancia se debe administrar a otros pacientes. CARVYKTI no se debe perfundir si la información de las etiquetas del producto y de la hoja de información del lote no coincide con la identidad del paciente.

*Evaluación clínica previa a la perfusión de CARVYKTI*
La perfusión de CARVYKTI se debe retrasar si el paciente presenta alguna de las siguientes situaciones:

- Infección activa clínicamente significativa o trastornos inflamatorios,
- toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 a causa del régimen de linfodepleción con ciclofosfamida y fludarabina, excepto náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento de grado 3. La perfusión de CARVYKTI se debe retrasar hasta que estos acontecimientos se resuelvan a grado ≤ 1,
- enfermedad de injerto contra huésped activa.

Los pacientes con historia previa o patologías activas significativas del sistema nervioso central (SNC) o una función renal, hepática, pulmonar o cardíaca inadecuada probablemente sean más vulnerables a las consecuencias de las reacciones adversas que se describen a continuación y que precisen atención especial. No hay experiencia del uso de CARVYKTI en pacientes con afectación del SNC por mieloma u otras patologías del SNC preexistentes y clínicamente relevantes.
Se desconoce la eficacia/seguridad de CARVYKTI en pacientes previamente expuestos a otros tratamientos dirigidos contra el BCMA.
La evidencia disponible sobre la eficacia/seguridad de CARVYKTI en pacientes retratados es limitada.

*Monitorización después de la perfusión*
Se debe monitorizar a los pacientes diariamente durante 14 días después de la perfusión de CARVYKTI en un centro cualificado y luego periódicamente durante otras 2 semanas adicionales después de la perfusión de CARVYKTI para detectar signos y síntomas de SLC, acontecimientos neurológicos y otras toxicidades (ver sección 4.4).
Se debe advertir a los pacientes que deben permanecer cerca de un centro cualificado durante al menos 4 semanas después de la perfusión.

Síndrome de liberación de citocinas
Después de la perfusión de CARVYKTI se puede producir un síndrome de liberación de citocinas (SLC), que incluye reacciones mortales o potencialmente mortales.

Casi todos los pacientes presentaron un SLC después de la perfusión de CARVYKTI, siendo la mayoría de grado 1 o de grado 2 *(*ver sección 4.8*)*. La mediana de tiempo desde la perfusión de CARVYKTI (día 1) hasta el inicio del SLC fue de 7 días (intervalo: 1 a 12 días). Aproximadamente el 90 % de los pacientes experimentaron la aparición de SLC después del día 3 tras recibir la perfusión de CARVYKTI.

En casi todos los casos, la duración del SLC fue de 1 a 15 días (mediana de duración, 4 días). El noventa por ciento de los pacientes tuvo una duración del SLC de ≤ 7 días.

Los signos y síntomas clínicos del SLC pueden incluir, entre otros, fiebre (con o sin tiritona), escalofríos, hipotensión, hipoxia y enzimas hepáticas aumentadas. Las complicaciones potencialmente

mortales del SLC pueden incluir disfunción cardíaca, toxicidad neurológica y linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH, por sus siglas en inglés). Los pacientes que desarrollan HLH pueden tener un mayor riesgo de desarrollar hemorragia grave. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de estos acontecimientos, fiebre incluida. Los factores de riesgo del SLC grave incluyen una carga tumoral elevada antes de la perfusión, infección activa y fiebre de inicio precoz o fiebre persistente después de 24 horas de tratamiento sintomático.

La perfusión de CARVYKTI se debe retrasar si el paciente muestra reacciones adversas graves no resueltas a causa del régimen de linfodepleción previo o de la terapia puente (incluidas toxicidad cardíaca y toxicidad pulmonar), progresión rápida de la enfermedad e infección activa clínicamente significativa (ver sección 4.2). Se debe proporcionar un tratamiento profiláctico y terapéutico adecuado para las infecciones y garantizar la resolución completa de cualquier infección activa antes de realizar la perfusión de CARVYKTI. Las infecciones también se pueden producir al mismo tiempo que el SLC y pueden aumentar el riesgo de un acontecimiento mortal.

Antes de la perfusión se debe garantizar la disponibilidad de al menos una dosis de tocilizumab para usarla en caso de SLC. El centro cualificado debe poder acceder a otra dosis adicional de tocilizumab en las 8 horas posteriores a la dosis anterior. En el caso excepcional de que no hubiera tocilizumab debido a un desabastecimiento que apareciera en el listado de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, el centro de tratamiento debe tener acceso a medidas alternativas adecuadas para el tratamiento del SLC en lugar de tocilizumab. Se debe supervisar a los pacientes a diario para detectar signos y síntomas de SLC durante 14 días después de la perfusión de CARVYKTI en un centro cualificado y después periódicamente durante otras dos semanas adicionales después de la perfusión de CARVYKTI.

Se debe aconsejar a los pacientes que soliciten atención médica de inmediato si en algún momento presentan signos o síntomas de SLC. Al primer signo de SLC, se debe evaluar inmediatamente al paciente para ver si necesita hospitalización y tratamiento de soporte, se debe instaurar tocilizumab o tocilizumab y corticoides tal y como se indica en la tabla 1 más abajo.

Se debe considerar la evaluación de HLH en pacientes con SLC grave o que no respondan al tratamiento. En el caso de los pacientes con una carga tumoral elevada antes de la perfusión, fiebre de inicio precoz o fiebre persistente después de 24 horas, se debe considerar el uso temprano de tocilizumab. El uso de factores de crecimiento mieloide, en particular el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), se debe evitar durante el SLC. Considere la posibilidad de reducir la carga de la enfermedad basal con un tratamiento puente antes de la perfusión con CARVYKTI en pacientes con una carga tumoral elevada (ver sección 4.2).

*Manejo del síndrome de liberación de citocinas asociado a CARVYKTI*
Si se sospecha de SLC, manéjelo de acuerdo con las recomendaciones de la tabla 1. El tratamiento de soporte para el SLC (incluidos, entre otros, fármacos antipiréticos, sueroterapia intravenosa, vasopresores, oxígeno complementario, etc.) se debe administrar como corresponda. Se deben tener en cuenta las pruebas analíticas para monitorizar la coagulación intravascular diseminada, los parámetros hematológicos y la función pulmonar, cardíaca, renal y hepática. Se pueden considerar otros anticuerpos monoclonales dirigidos contra citocinas (por ejemplo, anti-IL1 y/o anti-TNFα), o el tratamiento dirigido a la reducción y a la eliminación de los linfocitos CAR-T, en pacientes que presentan SLC en un grado elevado y HLH que sigan siendo graves o potencialmente mortales después de la administración previa de tocilizumab y corticoides.

Si se sospecha de toxicidad neurológica concurrente durante el SLC, administrar:
- Corticoides según la intervención más agresiva basada en los grados de la toxicidad del SLC y neurológica de las tablas 1 y 2,
- Tocilizumab según el grado del SLC de la tabla 1,
- Medicación anticonvulsiva según la toxicidad neurológica de la tabla 2.

**Tabla 1: Guía para la clasificación y el manejo del SLC**

<table>
<tr><th>Grado del SLC[a]</th><th>Tocilizumab[b]</th><th>Corticoides[f]</th></tr>
<tr><td>Grado 1<br>Temperatura ≥ 38 °C[c]</td><td>Se puede considerar la administración de tocilizumab 8 mg/kg por vía intravenosa (IV) durante 1 hora (sin superar los 800 mg).</td><td>N/A</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Grado 2<br>Los síntomas requieren y responden a una intervención moderada.<br><br>Temperatura ≥ 38 °C[c] con:<br><br>Hipotensión que no requiere vasopresores,<br>y/o,<br><br>Hipoxia que requiere oxígeno a través de cánula[e] o soplado,<br><br>o,<br><br>Toxicidad orgánica de grado 2.</td><td>Administrar tocilizumab 8 mg/kg IV durante 1 hora (sin superar los 800 mg).<br><br>Repetir tocilizumab cada 8 horas si fuera necesario si no responde a líquidos intravenosos, hasta 1 litro, ni al aumento de oxigenoterapia.</td><td>Considerar la administración de metilprednisolona 1 mg/kg por vía intravenosa (IV) dos veces al día o dexametasona (p. ej., 10 mg IV cada 6 horas).</td></tr>
<tr><td colspan="2">Si no se observa mejoría durante 24 horas o la progresión es rápida, repetir la administración de tocilizumab y aumentar la dosis de dexametasona (20 mg IV cada 6 a 12 horas).<br><br>Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar la administración de otros agentes anticitocinas.[d]<br><br>No superar 3 dosis de tocilizumab en 24 horas, o 4 dosis en total.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Grado 3<br>Los síntomas requieren y responden a una intervención agresiva.<br><br>Temperatura ≥ 38 °C[c] con:<br><br>Hipotensión que requiere un vasopresor con o sin vasopresina,<br>y/o,<br><br>Hipoxia que requiere oxígeno a través de cánula nasal de alto flujo[e], máscara facial, mascarilla con reservorio o mascarilla Venturi,<br><br>o,<br><br>Toxicidad orgánica de grado 3 o transaminitis de grado 4.</td><td>Para grado 2</td><td>Administrar metilprednisolona 1 mg/kg IV dos veces al día o dexametasona (p. ej., 10 mg IV cada 6 horas).</td></tr>
<tr><td colspan="2">Si no se observa mejoría durante 24 horas o la progresión es rápida, repetir la administración de tocilizumab y aumentar la dosis de dexametasona (20 mg IV cada 6 a 12 horas).<br><br>Si no se observa mejoría durante 24 horas o la progresión rápida continúa, cambiar a metilprednisolona 2 mg/kg IV cada 12 horas.<br><br>Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar la administración de otros agentes anticitocinas.[d]<br><br>No superar 3 dosis de tocilizumab en 24 horas, o 4 dosis en total.</td></tr>
<tr><td>Grado 4<br>Síntomas potencialmente mortales.</td><td>Para grado 2</td><td>Administrar dexametasona 20 mg IV cada 6 horas.</td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| Necesidad de soporte ventilatorio, hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC).<br><br>Temperatura ≥ 38 °C[c] con:<br><br>Hipotensión que requiere varios vasopresores (excluyendo vasopresina),<br>y/o,<br><br>Hipoxia que requiere presión positiva (p. ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica),<br><br>o,<br><br>Toxicidad orgánica de grado 4 (excluyendo transaminitis). | Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar la administración de otros agentes anticitocinas[d]. No superar 3 dosis de tocilizumab en 24 horas, o 4 dosis en total.<br><br>Si no se observa mejoría durante 24 horas, considerar la administración de metilprednisolona (1-2 g IV., repetir cada 24 horas si es necesario; reducir progresivamente la dosis como esté clínicamente indicado) u otros inmunosupresores (p. ej., otros tratamientos anti-linfocitos T). |

[a] Basado en el sistema de clasificación ASTCT 2019 (Lee *et.al,* 2019), modificado para incluir toxicidad orgánica.
[b] Consulte la ficha técnica de tocilizumab para más detalles. Considere medidas alternativas (ver secciones 4.2 y 4.4).
[c] Atribuido al SLC. Es posible que no siempre haya fiebre al mismo tiempo que hipotensión o hipoxia, ya que puede estar enmascarada por intervenciones como los antipiréticos o tratamiento con anticitocinas (p. ej., tocilizumab o esteroides). La ausencia de fiebre no debe afectar a la decisión que se tome para el manejo del SLC. En este caso, el manejo del SLC se debe realizar en función de la hipotensión y/o la hipoxia y del síntoma más grave que no sea atribuible a ninguna otra causa.
[d] Se puede considerar la administración de anticuerpos monoclonales dirigidos frente a citocinas (por ejemplo, anti-IL1 como anakinra) para el SLC que no responde al tratamiento, en base a la práctica clínica del centro.
[e] La cánula nasal de bajo flujo es de ≤ 6 l/min; la cánula nasal de alto flujo es de > 6 l/min.
[f] Continuar administrando corticoides hasta que el acontecimiento sea de grado 1 o menos; reducir gradualmente los esteroides si la exposición total a corticoides es superior a 3 días.

Toxicidades neurológicas

Con frecuencia se producen toxicidades neurológicas después del tratamiento con CARVYKTI que pueden ser mortales o potencialmente mortales (ver sección 4.8). Las toxicidades neurológicas incluyeron ICANS, toxicidad motora y neurocognitiva con signos y síntomas de parkinsonismo, síndrome de Guillain-Barré, neuropatías periféricas y parálisis de los pares craneales. Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas de estas toxicidades neurológicas y sobre la naturaleza tardía en la aparición de algunas de estas toxicidades. Se debe recomendar a los pacientes que busquen atención médica inmediata para una evaluación y manejo adicionales si se presentan signos o síntomas de alguna de estas toxicidades neurológicas en cualquier momento.

*Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)*

Los pacientes que reciben CARVYKTI pueden presentar ICANS mortal o potencialmente mortal después del tratamiento con CARVYKTI, incluyendo antes de la aparición del SLC, a la vez que el SLC, después de solucionarse el SLC, o en ausencia de SLC. Los síntomas incluyeron afasia, habla enlentecida, disgrafía, encefalopatía, disminución del nivel de consciencia y estado confusional.

Se debería considerar la reducción de la carga de enfermedad inicial con un tratamiento puente antes de la perfusión con CARVYKTI en pacientes con una carga tumoral elevada, que podría mitigar el riesgo de desarrollar toxicidad neurológica (ver sección 4.8). Durante cuatro semanas después de la perfusión, se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos o síntomas de ICANS. Al primer signo de ICANS, es necesario evaluar al paciente de inmediato para valorar su hospitalización y el tratamiento de soporte, como se indica en la tabla 2 a continuación. La detección temprana y un tratamiento agresivo del SLC o del ICANS pueden ser importantes para prevenir que la toxicidad

neurológica se produzca o empeore. Siga supervisando a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica después de la recuperación del SLC y/o del ICANS.

*Manejo de la toxicidad neurológica asociada con CARVYKTI*
Al primer signo de toxicidad neurológica, incluido el ICANS, se debe considerar la evaluación neurológica. Se deben descartar otras causas de los síntomas neurológicos. Proporcione cuidados intensivos y tratamiento de soporte para las toxicidades neurológicas graves o potencialmente mortales.

Si se sospecha de SLC concurrente durante el acontecimiento de la toxicidad neurológica, administrar:
- Corticoides según la intervención más agresiva basada en los grados de la toxicidad de SLC y neurológica de las tablas 1 y 2,
- Tocilizumab según el grado de SLC de la tabla 1,
- Medicación anticonvulsiva según la toxicidad neurológica de la tabla 2.

**Tabla 2: Guía para el manejo del ICANS**

| Grado del ICANS[a] | Corticoides |
|---|---|
| **Grado 1**<br><br>Puntuación ICE 7-9[b]<br><br>o disminución del nivel de consciencia: se despierta espontáneamente. | Considerar la administración de 10 mg de dexametasona[c] por vía intravenosa cada 6 a 12 horas durante 2 a 3 días.<br><br>Considerar la administración de medicación no sedante, anticonvulsivante (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. |
| **Grado 2**<br><br>Puntuación ICE-3-6[b]<br><br>o disminución del nivel de consciencia: se despierta con el sonido de la voz | Administrar 10 mg de dexametasona[c] por vía intravenosa cada 6 horas durante 2-3 días, o más en caso de síntomas persistentes.<br><br>Considerar la reducción gradual de los esteroides si la exposición total a los corticoides es superior a 3 días.<br><br>Considerar la administración de medicación no sedante, anticonvulsivantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. |
| **Grado 3**<br><br>Puntuación ICE-0-2[b]<br>(Si la puntuación ICE es 0, pero el paciente se puede despertar [p. ej., despierto con afasia global] y puede realizar una evaluación)<br><br>o disminución del nivel de consciencia: se despierta solo ante estímulo táctil,<br><br>o convulsiones, ya sea:<br>• cualquier convulsión clínica, parcial o generalizada, que se resuelva rápidamente, o<br>• crisis no convulsiva en el EEG que se resuelva al intervenir,<br><br>o aumento de la presión intracraneal (PIC): edema focal/localizado en la neuroimagen[d]. | Administrar 10 mg-20 mg de dexametasona[c] por vía intravenosa cada 6 horas.<br><br>Si no se observa mejoría después de 48 horas o la toxicidad neurológica empeora, aumentar la dosis de dexametasona[c] al menos a 20 mg por vía intravenosa cada 6 horas; reducir gradualmente la dosis durante 7 días,<br><br>O aumentar a dosis altas de metilprednisolona (1 g/día, repetir cada 24 horas si es necesario; reducir gradualmente la dosis como esté clínicamente indicado).<br><br>Considerar la administración de medicación no sedante, anticonvulsivante (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. |

| | |
|---|---|
| **Grado 4**<br><br>Puntuación ICE-0[b] (el paciente no se puede despertar y no puede realizar la evaluación ICE)<br><br>o diminución de nivel de consciencia ya sea:<br>• que el paciente no se puede despertar o necesita estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertarse, o<br>• estupor o coma,<br><br>o convulsiones, ya sea:<br>• convulsión prolongada potencialmente mortal (> 5 min), o<br>• convulsiones clínicas o eléctricas repetitivas sin volver a la situación basal entremedias,<br><br>o hallazgos motores[e]:<br>• debilidad motora focalizada profunda tal como hemiparesia o paraparesia,<br><br>o aumento de la PIC/edema cerebral con signos/síntomas tales como:<br>• edema cerebral difuso en la neuroimagen, o<br>• postura de descerebración o decorticación, o<br>• parálisis del VI par craneal, o<br>• papiledema, o<br>• tríada de Cushing | Administrar 10 mg-20 mg de dexametasona[c] por vía intravenosa cada 6 horas.<br><br>Si no se observa mejoría después de 24 horas o la toxicidad neurológica empeora, aumentar a una dosis alta de metilprednisolona (1-2 g/día, repetir cada 24 horas si es necesario; reducir gradualmente la dosis como esté clínicamente indicado).<br><br>Considerar la administración de medicación no sedante, anticonvulsivante (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.<br><br>Si se sospecha de un aumento de la PIC/edema cerebral, considerar la instauración de hiperventilación y tratamiento hiperosmolar. Administrar dosis altas de metilprednisolona (1-2 g/día, repetir cada 24 horas si es necesario; reducir gradualmente la dosis como esté clínicamente indicado) y considerar consultar a neurología y/o neurocirugía. |

EEG = Electroencefalograma; ICE = Encefalopatía asociada a células inmunoefectoras
Nota: El grado y el manejo del ICANS están determinados por el acontecimiento más grave (puntuación ICE, nivel de consciencia, convulsiones, hallazgos motores, elevación de la PIC/edema cerebral), no atribuible a ninguna otra causa.

[a] Criterios de la ASTCT 2019 para la clasificación de la toxicidad neurológica (Lee *et.al,* 2019).
[b] Si el paciente se puede despertar y se le puede realizar una evaluación de la encefalopatía asociada a células inmunoefectoras (ICE), evaluar como se indica a continuación en la tabla 3.
[c] Todas las referencias a la administración de dexametasona son dexametasona o equivalente.
[d] La hemorragia intracraneal con o sin edema asociado no se considera una característica de neurotoxicidad y se excluye de la clasificación de ICANS. Se puede clasificar según CTCAE v5.0.
[e] Los temblores y las mioclonías asociados a los tratamientos con células inmunoefectoras se pueden clasificar según CTCAE v5.0, pero no influyen en la clasificación del ICANS.

**Tabla 3: Evaluación de la encefalopatía asociada a células inmunoefectoras (ICE)**

| **Herramienta de la encefalopatía asociada a células inmunoefectoras (ICE)[a]** | |
|---|---|
| | **Puntos** |
| **Orientación:** orientación sobre el año, mes, ciudad y hospital | 4 |
| **Nominación:** nombrar 3 objetos (p. ej., señalar el reloj, bolígrafo, botón) | 3 |
| **Seguir órdenes:** (p. ej., “Levante 2 dedos” o “Cierre los ojos y saque la lengua”) | 1 |

| | |
|---|---|
| **Escritura:** capacidad de escribir una oración normal | 1 |
| **Atención:** contar hacia atrás desde 100 de diez en diez | 1 |

[a] Puntuación de la herramienta ICE:

- Puntuación 10: sin deterioro
- Puntuación 7-9: ICANS de grado 1
- Puntuación 3-6: ICANS de grado 2
- Puntuación 0-2: ICANS de grado 3
- Puntuación 0: el paciente no se puede despertar y no se le puede realizar una evaluación ICE: ICANS de grado 4

*Toxicidad motora y neurocognitiva con signos y síntomas de parkinsonismo*
En los ensayos con CARVYKTI se ha notificado toxicidad neurológica motora y neurocognitiva con signos y síntomas de parkinsonismo. Se observó un grupo de síntomas con un inicio variable, que abarcaba más de un dominio de síntomas, incluyendo el movimiento (p. ej., micrografía, temblor, bradicinesia, rigidez, postura encorvada, marcha arrastrando los pies), cognitivos (p. ej., pérdida de memoria, alteración de la atención, confusión) y cambios de personalidad (p. ej., expresión facial disminuida, afecto plano, facies parkinsoniania, apatía), a menudo con un inicio sutil (p. ej., micrografía, afecto plano), que en algunos pacientes progresó hasta la incapacidad para trabajar o cuidar de sí mismos. Todos estos pacientes presentaban una combinación de dos o más factores, tales como una elevada carga tumoral al inicio (células plasmáticas de médula ósea ≥ 80 % o componente monoclonal sérico ≥ 5 g/dl o cadena ligera libre en suero ≥ 5.000 mg/l), SLC de grado 2 o superior previo, ICANS previo y alta expansión y persistencia de células CAR-T. El tratamiento con levodopa/carbidopa (n = 2), no resultó eficaz para mejorar la sintomatología de estos pacientes.

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de parkinsonismo cuyo inicio se puede retrasar y manejarse con medidas de soporte.

*Síndrome de Guillain-Barré*
Después del tratamiento con CARVYKTI se ha notificado síndrome de Guillain-Barré (SGB). Los síntomas notificados incluyen aquellos compatibles con la variante Miller-Fisher de SGB, debilidad motora, alteraciones del habla y polirradiculoneuritis (ver sección 4.8).

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar SGB. Se debe evaluar a los pacientes que presenten neuropatía periférica para detectar SGB. En función de la gravedad de la toxicidad, se debe considerar el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y el escalado a plasmaféresis.

*Neuropatía periférica*
En los ensayos de CARVYKTI se ha notificado la aparición de neuropatía periférica, incluyendo neuropatía sensitiva, motora o sensitivomotora.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de neuropatías periféricas. En función de la gravedad y la progresión de los signos y síntomas, se debe considerar el manejo con corticoides sistémicos de corta duración.

*Parálisis de los pares craneales*
En los ensayos con CARVYKTI se ha notificado la aparición de parálisis de los pares craneales 7º, 3º, 5º y 6º, algunas de las cuales fueron bilaterales, el empeoramiento de la parálisis del par craneal después de la mejoría y la aparición de neuropatía periférica en pacientes con parálisis de los pares craneales.

Se deben vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de parálisis de los pares craneales. En función de la gravedad y la progresión de los signos y síntomas, se puede considerar el manejo con corticoides sistémicos de corta duración.

Citopenias prolongadas y recurrentes
Los pacientes pueden presentar citopenias durante varias semanas después de la quimioterapia de linfodepleción y de la perfusión de CARVYKTI y se deben manejar de acuerdo con las guías locales. En el estudio MMY2001, casi todos los pacientes presentaron una o más reacciones adversas citopénicas de grado 3 o 4. La mediana de tiempo desde la perfusión a la primera aparición de la citopenia de grado 3 o 4 para la mayoría de los pacientes fue de menos de dos semanas y la mayoría de ellos se recuperaron a grado 2 o menos para el día 30 (ver sección 4.8).

Se deben supervisar los recuentos celulares sanguíneos antes y después de la perfusión de CARVYKTI. Para la trombocitopenia, se debe considerar el tratamiento de soporte con transfusiones. La neutropenia prolongada se ha asociado con un mayor riesgo de infección. Los factores de crecimiento mieloide, en particular GM-CSF, pueden empeorar los síntomas del SLC y no se recomiendan durante las primeras 3 semanas después de administrar CARVYKTI o hasta que el SLC se haya resuelto.

Infecciones graves y neutropenia febril
Después de la perfusión de CARVYKTI se produjeron infecciones graves, incluidas infecciones potencialmente mortales o mortales (ver sección 4.8).
Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con CARVYKTI y se les debe tratar adecuadamente. Se deben administrar antibióticos profilácticos de acuerdo con las guías locales. Se sabe que las infecciones complican el curso y el manejo del SLC concomitante. Los pacientes con una infección activa clínicamente significativa no deben iniciar el tratamiento con CARVYKTI hasta que la infección esté controlada.

En caso de neutropenia febril, se debe evaluar la infección y tratarla adecuadamente con antibióticos de amplio espectro, líquidos y otros tratamientos de soporte, como esté médicamente indicado.

Los pacientes tratados con CARVYKTI pueden tener un riesgo mayor de presentar infecciones graves/mortales por COVID-19. Se debe recordar a los pacientes la importancia de las medidas de prevención.

Reactivación viral
En pacientes tratados con medicamentos dirigidos contra los linfocitos B se puede producir una reactivación del VHB, que en algunos casos produce hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

Actualmente no hay experiencia en la fabricación de CARVYKTI para pacientes que dan positivo para el VIH, el VHB activo o el VHC activo. La detección de VHB, VHC y VIH y otros agentes infecciosos se debe realizar antes de obtener las células para la fabricación (ver sección 4.2).

Hipogammaglobulinemia
En pacientes a los que se administra CARVYKTI se puede producir hipogammaglobulinemia.

Los niveles de inmunoglobulina se deben monitorizar después del tratamiento con CARVYKTI; se debe administrar IgIV para niveles de IgG < 400 mg/dl. Manejar de acuerdo con las guías estándares, incluyendo la profilaxis con antibióticos o antivirales y la vigilancia de infección.

Neoplasias secundarias
Los pacientes tratados con CARVYKTI pueden desarrollar neoplasias malignas secundarias. Se ha notificado un caso de linfoma de células T CAR positivas en un estudio en curso. Se debe vigilar al paciente de por vida para detectar neoplasias malignas secundarias. En caso de que se produzca una neoplasia maligna secundaria, se debe poner en contacto con la empresa para obtener instrucciones sobre la obtención de muestras del paciente para analizar.

Interferencia con las pruebas virológicas
Debido a los limitados y cortos tramos de información genética idéntica entre el vector lentiviral utilizado para crear CARVYKTI y el VIH, algunas técnicas de amplificación de ácidos nucleicos del VIH (TAAN) pueden dar un resultado falso positivo.

Donación de sangre, órganos, tejidos y células
Los pacientes tratados con CARVYKTI no deben donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplantes. Esta información se indica en la Tarjeta de Información para el Paciente que se debe entregar a éste.

Hipersensibilidad
La perfusión de CARVYKTI puede producir reacciones alérgicas. Se pueden producir reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, a causa del dimetilsulfóxido (DMSO) o la kanamicina residual presente en CARVYKTI. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes durante 2 horas tras la perfusión para detectar signos y síntomas de una reacción grave. Se debe tratar rápidamente y manejar a los pacientes de manera adecuada en función de la gravedad de la reacción de hipersensibilidad.

Seguimiento a largo plazo
Los pacientes se deben inscribir en un registro y someterse a seguimiento para comprender mejor la seguridad y eficacia a largo plazo de CARVYKTI.

## 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas con CARVYKTI.

La administración conjunta de fármacos que se sabe que inhiben la función de los linfocitos T no se ha estudiado formalmente. La administración conjunta de fármacos que se sabe que estimulan la función de los linfocitos T no se ha investigado y los efectos son desconocidos.

Algunos pacientes en los ensayos clínicos con CARVYKTI necesitaron tocilizumab, corticoides y anakinra para tratar el SLC. CARVYKTI sigue expandiéndose y persiste después de la administración de tocilizumab. Los pacientes tratados con tocilizumab (n = 68) tuvieron una $C_{máx}$ y un $AUC_{0-28d}$ de CARVYKTI un 81 % y un 72 % superiores, respectivamente, en comparación con los pacientes (n = 29) que no recibieron tocilizumab. Los pacientes que recibieron corticoides (n = 28) tuvieron una $C_{máx}$ y un $AUC_{0-28d}$ un 75 % y un 112 % superiores, respectivamente, en comparación con los pacientes que no recibieron corticoides (n = 69). Además, los pacientes que recibieron anakinra (n = 20) tuvieron una $C_{máx}$ y un $AUC_{0-28d}$ un 41 % y un 72 % superiores, respectivamente, en comparación con los pacientes que no recibieron anakinra (n = 77).

Vacunas con virus vivos
No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o después del tratamiento con CARVYKTI. Como medida preventiva, no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante al menos 6 semanas antes del inicio de la quimioterapia de linfodepleción, durante el tratamiento con CARVYKTI y hasta la recuperación inmune después del tratamiento con CARVYKTI.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en varones y mujeres
Antes de iniciar el tratamiento con CARVYKTI se debe verificar el estado de embarazo en las mujeres en edad fértil.
No hay suficientes datos de exposición para recomendar la duración de la anticoncepción después del tratamiento con CARVYKTI.

En los ensayos clínicos, se recomendó a las mujeres en edad fértil que utilizaran un método anticonceptivo altamente eficaz, y a los varones con parejas en edad fértil o que estaban embarazadas

se les pidió que usaran un método anticonceptivo de barrera hasta un año después de que el paciente recibiera CARVYKTI.

Consulte la ficha técnica de la quimioterapia de linfodepleción para saber si es necesaria la anticoncepción en los pacientes que la reciben.

Embarazo
No hay datos disponibles sobre el uso de CARVYKTI en mujeres embarazadas. No se han realizado con CARVYKTI estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo en animales. No se conoce si CARVYKTI puede pasar al feto y causar toxicidad fetal.

Así pues, CARVYKTI no se recomienda en mujeres embarazadas ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Se debe advertir a las mujeres embarazadas que puede haber riesgos para el feto. El embarazo después del tratamiento con CARVYKTI se debe comentar con el médico responsable.

Las mujeres embarazadas que han recibido CARVYKTI pueden tener hipogammaglobulinemia. En los recién nacidos de madres tratadas con CARVYKTI se debe considerar la evaluación de los niveles de inmunoglobulinas.

Lactancia
Se desconoce si CARVYKTI se excreta en la leche materna. Es necesario advertir a las mujeres que están amamantando acerca del posible riesgo para el lactante.
Después de la administración de CARVYKTI, la decisión de amamantar se debe comentar con el médico responsable.

Fertilidad
No hay datos sobre el efecto de CARVYKTI en la fertilidad. Los efectos de CARVYKTI sobre la fertilidad en ambos sexos no se han evaluado en los estudios con animales (ver sección 5.3).

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de CARVYKTI sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Debido a la posibilidad de acontecimientos neurológicos, los pacientes que reciben CARVYKTI corren el riesgo de sufrir alteración o disminución de la consciencia o coordinación en las 8 semanas posteriores a la perfusión de CARVYKTI (ver sección 4.4). Se debe advertir a los pacientes que se abstengan de conducir y participar en tareas o actividades peligrosas, como manejar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa durante este periodo inicial, y en el caso de una nueva aparición de cualquier síntoma neurológico.

## 4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
La seguridad de CARVYKTI se evaluó en 187 pacientes adultos con mieloma múltiple a los que se perfundió CARVYKTI en dos ensayos clínicos abiertos: estudio MMY2001 (N = 106), que incluyó pacientes de la cohorte principal de la fase 1b/2 (Estados Unidos; n = 97) y una cohorte adicional (Japón; n = 9), y el estudio MMY2003 (n = 81).

Las reacciones adversas más frecuentes de CARVYKTI (≥ 20 %) fueron neutropenia (94 %), SLC (89 %), pirexia (89 %), trombocitopenia (74 %), anemia (73 %), leucopenia (55 %), linfopenia (46 %), dolor musculoesquelético (44 %), hipotensión (42 %), fatiga (41 %), aumento de transaminasas (37 %), infección del tracto respiratorio superior (35 %), diarrea (30 %), hipocalcemia (27 %), náuseas (27 %), cefalea (26 %), tos (26 %), hipofosfatemia (25 %), encefalopatía (23 %), edema (23 %), taquicardia (22 %), escalofríos (22 %), disminución del apetito (21 %) e hipopotasemia (20 %).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 45 % de los pacientes; las reacciones adversas graves notificadas en ≥ 2 % de los pacientes fueron SLC (17 %), sepsis (6 %), ICANS (5 %), encefalopatía

(5 %), neutropenia (5 %), neumonía (4 %), neutropenia febril (4 %), infección bacteriana (3 %), infección respiratoria de vías altas (3 %), HLH (3 %), trombocitopenia (3 %), parálisis de los pares craneales (3 %), insuficiencia renal (3 %), leucopenia (2 %), disfunción motora (2 %), neuropatía periférica (2 %), neurotoxicidad (2 %), arritmias cardíacas (2 %), disnea (2 %), hipoxia (2 %).

Las reacciones adversas no hematológicas de grado ≥ 3 más frecuentes (≥ 5 %) fueron aumento de transaminasas (16 %), aumento de gamma-glutamiltransferasa (8 %), hipotensión (7 %), hipofosfatemia (7 %), neumonía (7 %), sepsis (7 %), pirexia (6 %), fatiga (6 %), encefalopatía (5 %), disfunción motora (5 %), hipocalcemia (5 %) e hipoxia (5 %).

Las anomalías hematológicas de grado ≥ 3 más frecuentes (≥ 20 %) fueron neutropenia (93 %), anemia (57 %), leucopenia (54 %), trombocitopenia (51 %) y linfopenia (44 %).

Tabla de reacciones adversas
En la tabla 4 se resumen las reacciones adversas que se produjeron en los pacientes a los que se administró CARVYKTI.
Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, dentro de cada clasificación por órganos y sistemas. Dentro de cada grupo de frecuencia, cuando sea relevante, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente mediante la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 4: Reacción adversa en pacientes con mieloma múltiple tratados con CARVYKTI (N = 187)**

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuencia | Reacción adversa | Incidencia (%) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Todos los grados | grado ≥ 3 |
| **Infecciones e infestaciones** | Muy frecuentes | Infección bacteriana[*#] | 11 | 4 |
| | | Infección del tracto respiratorio superior[*] | 35 | 3 |
| | Frecuentes | Sepsis[1#] | 9 | 7 |
| | | Neumonía[*#] | 9 | 8 |
| | | Infección viral[*] | 5 | 2 |
| | | Infección fúngica[*] | 3 | 1 |
| | | Infección por citomegalovirus[*] | 2 | 2 |
| **Trastornos de la sangre y del sistema linfático** | Muy frecuentes | Neutropenia[*] | 94 | 93 |
| | | Trombocitopenia | 74 | 51 |
| | | Anemia | 73 | 57 |
| | | Leucopenia | 55 | 54 |
| | | Linfopenia | 46 | 44 |
| | | Neutropenia febril | 13 | 12 |
| | | Coagulopatía[2] | 15 | 2 |
| | | Hipofibrinogenemia[*] | 12 | 3 |
| **Trastornos del sistema inmunológico** | Muy frecuentes | Hipogammaglobulinemia[*] | 12 | 1 |
| | | Síndrome de liberación de citocinas[#] | 89 | 4 |
| | Frecuentes | Linfohistiocitosis hemofagocítica[#] | 3 | 2 |
| **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** | Muy frecuentes | Hipocalcemia | 27 | 5 |
| | | Hipofosfatemia | 25 | 7 |
| | | Apetito disminuido | 21 | 2 |
| | | Hipopotasemia | 20 | 3 |
| | | Hipoalbuminemia | 18 | 1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Hiponatremia | 19 | 4 |
| | | Hipomagnesemia | 16 | 0 |
| **Trastornos psiquiátricos** | Frecuentes | Delirio[3] | 5 | 1 |
| | | Cambios de personalidad[4] | 4 | 1 |
| | | Insomnio | 9 | 0 |
| **Trastornos del sistema nervioso** | Muy frecuentes | Encefalopatía[5] | 24 | 5 |
| | | Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmuno-efectoras[#] | 16 | 3 |
| | | Disfunción motora[6] | 17 | 5 |
| | | Neuropatía periférica[7] | 13 | 3 |
| | | Mareo[*] | 17 | 1 |
| | | Cefalea | 26 | 0 |
| | Frecuentes | Afasia[8] | 7 | 1 |
| | | Síndrome de Guillain-Barré | 1 | 1 |
| | | Parálisis de los pares craneales[9] | 5 | 1 |
| | | Paresia[10] | 2 | 1 |
| | | Ataxia[11] | 6 | 1 |
| | | Temblor[*] | 6 | 1 |
| | | Neurotoxicidad[#] | 2 | 2 |
| **Trastornos cardiacos** | Muy frecuentes | Taquicardia[*] | 22 | 1 |
| | Frecuentes | Arritmias cardíacas[12] | 6 | 2 |
| **Trastornos vasculares** | Muy frecuentes | Hipotensión[*] | 42 | 7 |
| | | Hipertensión | 15 | 4 |
| | Frecuentes | Hemorragia[13#] | 8 | 2 |
| | | Trombosis[*] | 6 | 1 |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** | Muy frecuentes | Hipoxia[*] | 13 | 5 |
| | | Disnea[14#] | 19 | 4 |
| | | Tos[*] | 26 | 0 |
| **Trastornos gastrointestinales** | Muy frecuentes | Diarrea | 30 | 2 |
| | | Náuseas | 27 | 1 |
| | | Vómitos | 18 | 0 |
| | | Estreñimiento | 18 | 0 |
| | | Dolor abdominal[*] | 10 | 0 |
| **Trastornos hepatobiliares** | Frecuentes | Hiperbilirrubinemia | 5 | 2 |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | Frecuentes | Erupción cutánea[*] | 9 | 0 |
| **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** | Muy frecuentes | Dolor musculoesquelético[*] | 44 | 4 |
| **Trastornos renales y urinarios** | Frecuentes | Insuficiencia renal[15] | 7 | 4 |
| **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** | Muy frecuentes | Pirexia | 89 | 6 |
| | | Fatiga[*] | 41 | 6 |
| | | Escalofríos | 22 | 0 |
| | | Edema[16] | 23 | 2 |
| | | Dolor[*] | 13 | 1 |
| **Exploraciones complementarias** | Muy frecuentes | Elevación de transaminasas[*] | 37 | 16 |
| | | Gamma glutamiltransferasa elevada | 14 | 8 |
| | | Ferritina en suero elevada | 12 | 3 |
| | | Lactatodeshidrogenasa en sangre elevada | 11 | 0 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Fosfatasa alcalina en sangre aumentada | 11 | 3 |
| | Frecuentes | Proteína C reactiva elevada | 8 | 2 |

Las reacciones adversas se notifican utilizando la versión 24.1 de MedDRA

[#] Incluye desenlace(s) mortal(es).

[*] Basado en término agrupado.

[1] La sepsis incluye bacteriemia, sepsis bacteriana, bacteriemia enterocócica, bacteriemia por pseudomonas, sepsis, shock séptico, bacteriemia estafilocócica y sepsis estreptocócica.

[2] La coagulopatía incluye tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, coagulopatía, coagulación intravascular diseminada, aumento del dímero D de fibrina, aumento del ratio internacional normalizado, nivel de protrombina aumentado y tiempo de protrombina prolongado.

[3] El delirio incluye agitación, delirio, estado de ánimo eufórico, alucinación, irritabilidad e inquietud.

[4] Los cambios de personalidad incluyen apatía, afecto plano, indiferencia, cambio en la personalidad y expresión facial reducida.

[5] La encefalopatía incluye amnesia, bradifrenia, trastorno cognitivo, estado confusional, nivel de consciencia disminuido, alteración de la atención, encefalopatía, hipersomnia, letargia, deterioro de la memoria, deterioro mental, cambios de estado mental, retraso psicomotor, trastorno del sueño y somnolencia.

[6] La disfunción motora incluye agrafia, bradicinesia, rigidez en rueda dentada, disgrafia, ptosis palpebral, micrografia, disfunción motora, rigidez muscular, espasmos musculares, tensión muscular, debilidad muscular, mioclonos, parkinsonismo, postura anormal y estereotipia.

[7] La neuropatía periférica incluye hipoestesia, neuralgia, parestesia, parestesia de la oreja, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica, neuropatía sensitiva periférica, polineuropatía y pérdida sensorial.

[8] La afasia incluye afasia, disartria, habla enlentecida y trastorno del habla.

[9] Las parálisis de los pares craneales incluyen la parálisis de Bell, la parálisis de par craneal, alteración del nervio facial, la parálisis facial, la paresia facial y la parálisis del VI par.

[10] La paresia incluye hemiparesia, paresia y parálisis del nervio peroneo.

[11] La ataxia incluye ataxia, trastorno del equilibrio y alteración de la marcha.

[12] Las arritmias cardíacas incluyen fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles ventriculares y taquicardia ventricular.

[13] La hemorragia incluye hemorragia conjuntival, epistaxis, hemoptisis, hemorragia postintervención, hemorragia pulmonar, hemorragia retiniana y hemorragia subaracnoidea.

[14] La disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria y sibilancias.

[15] La insuficiencia renal incluye lesión renal aguda, creatinina en sangre elevada y enfermedad renal crónica.

[16] El edema incluye edema facial, retención de líquidos, edema generalizado, hipervolemia, hinchazón de las articulaciones, edema localizado, edema, edema periférico, edema del paladar, edema periorbitario, hinchazón periférica, congestión pulmonar, edema pulmonar y edema escrotal.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

*Síndrome de liberación de citocinas*

En el 89 % de los pacientes (n = 166) se comunicó SLC; el 84 % (n = 157) de los pacientes tuvieron episodios de SLC que fueron de grado 1 o grado 2, el 4 % (n = 8) de los pacientes tuvieron episodios de SLC grado 3 o grado 4 y < 1 % (n = 1) de los pacientes tuvieron un episodio de SLC de grado 5. El 98 % de los pacientes (n = 163) se recuperó del SLC.

La duración del SLC fue de ≤ 15 días para todos los pacientes excepto uno, que tuvo una duración del SLC de 97 días, complicado por un HLH secundario con posterior desenlace mortal. Los signos o síntomas más frecuentes (≥ 10 %) asociados con el SLC incluyeron pirexia (86 %), hipotensión (35 %), aspartato aminotransferasa (AST) elevada (18 %) y alanina aminotransferasa (ALT) elevada (13 %). Ver sección 4.4 para obtener orientación sobre la monitorización y el manejo.

*Toxicidades neurológicas*

Se produjo toxicidad neurológica en el 23 % de los pacientes (n = 42); el 7 % (n = 14) de los pacientes tuvieron toxicidad neurológica grado 3 o grado 4 y el 2 % (n = 3) de los pacientes tuvieron toxicidad neurológica de grado 5 (uno debido a ICANS, uno debido a la toxicidad neurológica con parkinsonismo en curso y uno debido a encefalopatía). Además, seis pacientes tuvieron desenlaces

mortales con toxicidad neurológica en curso en el momento de la muerte; cinco muertes se debieron a infección, incluyendo dos muertes en pacientes con signos y síntomas en curso de parkinsonismo, como se analiza a continuación, y una muerte se debió a una insuficiencia respiratoria. Ver sección 4.4 para conocer las guías de monitorización y manejo.

*Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)*
En los estudios agrupados (n = 187), se produjo ICANS en el 16 % de los pacientes (n = 29) con un 3 % (n = 5) presentando ICANS de grado 3 o 4 y < 1 % (n = 1) ICANS de grado 5. Los síntomas incluyeron afasia, habla lenta, disgrafia, encefalopatía, nivel de consciencia disminuido y estado confusional. La mediana de tiempo desde la perfusión de CARVYKTI hasta la primera aparición de ICANS fue de 8 días (intervalo: 2 a 13 días, excepto 1 paciente con aparición a los 26 días) y la mediana de duración fue de 4 días (intervalo: 1 a 29 días, excepto 1 paciente que tuvo un desenlace mortal posterior a los 40 días).

*Toxicidad motora y neurocognitiva con signos y síntomas de parkinsonismo*
De los 42 pacientes en los estudios agrupados (n = 187) que experimentaron alguna neurotoxicidad, siete pacientes varones experimentaron toxicidad neurológica con varios signos y síntomas de parkinsonismo distinto del ICANS. Los grados máximos de toxicidad del parkinsonismo fueron: grado 2 (n = 1), grado 3 (n = 6). La mediana de aparición del parkinsonismo fue de 38,0 días (intervalo: 14 a 914 días) desde la perfusión de CARVYKTI. Un paciente (grado 3) falleció por toxicidad neurológica con parkinsonismo en curso 247 días después de la administración de CARVYKTI, y dos pacientes (grado 2 y grado 3) con parkinsonismo en curso fallecieron a causa de infección 162 y 119 días después de la administración de CARVYKTI. Un paciente se recuperó (grado 3). Los 3 pacientes restantes (grado 3), los síntomas de parkinsonismo continuaron hasta 996 días después de la administración de CARVYKTI. Todos los 7 pacientes tenían antecedentes de SLC previo (n = 5 grado 2; n = 1 grado 3; n = 1 grado 4), mientras que 4 de los 7 pacientes tenían ICANS previo (n = 4 grado 1).

*Síndrome de Guillain-Barré*
En los estudios agrupados (n = 187), se notificó un paciente que desarrolló SGB después del tratamiento con CARVYKTI. Aunque los síntomas de SGB mejoraron después de recibir tratamiento con esteroides e IgIV, el paciente murió 139 días después de la administración de CARVYKTI debido a una encefalopatía posterior a una gastroenteritis con síntomas de SGB en curso.

*Neuropatía periférica*
En los estudios agrupados (n = 187), 13 pacientes desarrollaron neuropatía periférica, que se presentó como neuropatía sensitiva, motora o sensitivomotora. La mediana de tiempo de aparición de los síntomas fue de 66 días (intervalo: 4 a 914 días), la mediana de duración de las neuropatías periféricas fue de 138 días (intervalo: 2 a 692 días), incluyendo los pacientes con neuropatía en curso. De estos 13 pacientes, 4 experimentaron neuropatía periférica de grado 3 o 4 (que se resolvió en 2 pacientes, ya sea sin tratamiento notificado o después de una intervención incluyendo duloxetina, metamizol, prednisona y pregabalina, y que continuó en los otros 2 pacientes, incluyendo un paciente que había mejorado después del tratamiento con dexametasona); de los 9 restantes con neuropatía periférica ≤ grado 2, ésta se resolvió sin tratamiento notificado en 2 pacientes y después del tratamiento con duloxetina en 1 paciente y continuó en los otros 6 pacientes.

*Parálisis de los pares craneales*
En los estudios agrupados (n = 187), 10 pacientes experimentaron parálisis de los pares craneales. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 24 días (intervalo: 20 a 101 días) después de la perfusión de CARVYKTI y la mediana de tiempo hasta la resolución fue de 51 días (intervalo: 1 a 128 días) después de la aparición de los síntomas.

*Citopenias prolongadas y recurrentes*
Las citopenias de grado 3 o 4 en el día 1 después de la administración que no se resolvieron a grado 2 o menor el día 30 después de la perfusión de CARVYKTI, incluyeron trombocitopenia (36 %), neutropenia (31 %) y linfopenia (21 %). El día 60 después de la administración de CARVYKTI, el

28 %, el 17 % y el 3 % de los pacientes presentaron linfopenia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 o 4, respectivamente, después de la recuperación inicial de su citopenia de grado 3 o 4.

En la tabla 5 se enumeran las incidencias de citopenias de grado 3 o grado 4 que se produjeron después de la administración y que no se resolvieron a grado 2 o menor el día 30 y el día 60, respectivamente.

**Tabla 5: Incidencias de citopenias prolongadas y recurrentes después del tratamiento con CARVYKTI (N = 187)**

| | **Grado 3/4 (%) después de la administración del día 1** | **Grado inicial 3/4 (%) no recuperado[a] a ≤ grado 2 el día 30** | **Grado inicial 3/4 (%) no recuperado[a] a ≤ grado 2 el día 60** | **Incidencia de grado 3/4 (%) > día 60 (después de la recuperación inicial[a] del grado 3/4)** |
|---|---|---|---|---|
| Trombocitopenia | 99 (53 %) | 68 (36 %) | 44 (24 %) | 6 (3 %) |
| Neutropenia | 180 (96 %) | 58 (31 %) | 22 (12 %) | 31 (17 %) |
| Linfopenia | 183 (98 %) | 39 (21 %) | 22 (12 %) | 52 (28 %) |

[a] El resultado analítico con el peor grado de toxicidad se utiliza para un día natural. Definición de recuperación: debe haber 2 resultados consecutivos de grado ≤ 2 en días diferentes si el periodo de recuperación es de ≤ 10 días.

Notas: En el análisis se incluyen los resultados analíticos evaluados después del día 1 hasta el día 100.
Trombocitopenia: grado 3/4: recuento de plaquetas < 50.000 células/µl.
Neutropenia: grado 3/4: recuento de neutrófilos < 1.000 células/µl.
Linfopenia: grado 3/4: recuento de linfocitos < $0,5 \times 10^9$ células/l.
Los porcentajes se basan en el número de pacientes tratados.

*Infecciones graves*
Se produjeron infecciones en el 48 % de los pacientes (n = 89); el 16 % de los pacientes (n = 29) presentó infecciones de grado 3 o grado 4 y se produjeron infecciones mortales en el 3 % de los pacientes (n = 5): absceso pulmonar, sepsis, shock séptico, neumonía por COVID-19 y colitis por *Clostridium difficile*. Las infecciones de grado 3 o superiores notificadas con más frecuencia (≥ 2 %) fueron neumonía y sepsis. Se observó neutropenia febril en el 10 % de los pacientes con el 4 % presentando neutropenia febril grave.
Ver sección 4.4 para obtener orientación sobre la monitorización y el manejo.

*Hipogammaglobulinemia*
En los estudios agrupados (n = 187), en el 11 % de los pacientes se produjo hipogammaglobulinemia, con el 1 % de los pacientes presentando hipogammaglobulinemia de grado 3. Los niveles de laboratorio de IgG cayeron por debajo de 500 mg/dl después de la perfusión en el 88 % (165/187) de los pacientes tratados con CARVYKTI. La hipogammaglobulinemia, ya sea como una reacción adversa o como un nivel de IgG en la analítica por debajo de 500 mg/dl, se produjo en el 90 % (168/187) de los pacientes después de la perfusión. El 36 % de los pacientes recibieron IgIV después de la administración de CARVYKTI a causa de una reacción adversa o como profilaxis. Ver sección 4.4 para obtener orientación sobre la monitorización y el manejo.

*Inmunogenicidad*
Se ha evaluado la inmunogenicidad de CARVYKTI mediante un ensayo validado para la detección de anticuerpos de unión contra CARVYKTI antes de administrar la dosis y en diferentes momentos después de la perfusión. En los estudios agrupados (N = 187), 46 de 187 (25 %) pacientes con muestras adecuadas resultaron positivos a los anticuerpos anti-CAR surgidos durante el tratamiento. No hubo pruebas claras de que los anticuerpos anti-CAR observados tuvieran repercusión en la seguridad de CARVYKTI.
Además, el análisis del estudio MMY2001 (n = 97) no mostró ninguna prueba clara que sugiriera que los anticuerpos anti-CAR observados afectaran a la cinética de expansión inicial y persistencia, eficacia o seguridad de CARVYKTI.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

### 4.9 Sobredosis

No hay datos sobre los signos o las secuelas de una sobredosis de CARVYKTI.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XL05

Mecanismo de acción
CARVYKTI es una inmunoterapia de linfocitos T autólogos modificados genéticamente dirigidos contra BCMA, que requiere la reprogramación de los linfocitos T del propio paciente con un transgén que codifica un receptor antigénico quimérico (CAR) que identifica y elimina las células que expresan el BCMA. El BCMA se expresa principalmente en la superficie de las células de línea B malignas del mieloma múltiple, así como en los linfocitos B y en las células plasmáticas en fase tardía. La proteína CAR de CARVYKTI presenta dos anticuerpos de dominio único dirigidos al BCMA que se han diseñado para conferir una alta avidez contra el BCMA humano, un dominio coestimulador 4-1BB y un dominio citoplásmico de señalización de CD3-zeta (CD3ζ). Al unirse a las células que expresan BCMA, el CAR promueve la activación y expansión de los linfocitos T y la eliminación de las células con expresión de BCMA.

Efectos farmacodinámicos
Los experimentos de cocultivo *in vitro* demostraron que la citotoxicidad mediada por ciltacabtagén autoleucel y la liberación de citocinas (interferón-gamma, [IFN-γ], factor de necrosis tumoral alfa [TNF-α], interleucina [IL] -2) eran dependientes del BCMA.

Eficacia clínica y seguridad
MMY2001 fue un estudio de fase 1b/2, multicéntrico, de un solo grupo, abierto, que evaluaba la eficacia y la seguridad de CARVYKTI en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que habían recibido con anterioridad al menos 3 líneas de tratamiento contra el mieloma, incluido un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38, y cuya enfermedad había progresado durante o en un plazo de 12 meses después de la última línea de tratamiento. Se excluyeron del ensayo los pacientes con antecedentes conocidos o activos de enfermedad importante del sistema nervioso central (SNC), incluido mieloma múltiple con afectación del SNC, pacientes previamente expuestos a otros tratamientos dirigidos contra el BCMA, trasplante hematopoyético alogénico en los 6 meses anteriores a la aféresis o tratamiento activo con inmunosupresores, aclaramiento de creatinina < 40 ml/min, concentración absoluta de linfocitos < 300/µl, transaminasas hepáticas > 3 veces el límite superior de la normalidad, fracción de eyección cardíaca < 45 % o con una infección grave activa.

En total, 113 pacientes se sometieron a leucaféresis; se fabricó CARVYKTI para todos los pacientes. La mediana de tiempo desde el día posterior a la recepción del material de leucaféresis en la planta de fabricación hasta la liberación del medicamento para la perfusión fue de 29 días (intervalo: 23 a 64 días) y la mediana de tiempo desde la leucaféresis inicial hasta la perfusión de CARVYKTI fue de 47 días (intervalo: 41 a 167 días).

Después de la leucaféresis y antes de la administración de CARVYKTI, 73 de los 97 pacientes (75 %) recibieron un tratamiento puente. Los fármacos más comúnmente utilizados como tratamiento puente

(≥ 20 % de los pacientes) incluyeron dexametasona: 62 pacientes (63,9 %), bortezomib: 26 pacientes (26,8 %), ciclofosfamida: 22 pacientes (22,7 %) y pomalidomida: 21 pacientes (21,6 %).

CARVYKTI se administró como una única perfusión intravenosa de 5 a 7 días después del inicio de la quimioterapia de linfodepleción (300 mg/m$^2$ de ciclofosfamida por vía intravenosa al día y 30 mg/m$^2$ de fludarabina por vía intravenosa al día, durante 3 días). Noventa y siete pacientes recibieron CARVYKTI con una mediana de dosis de 0,71 × 10$^6$ células T CAR positivas viables/kg (intervalo: 0,51 a 0,95 × 10$^6$ células/kg). Se hospitalizó a todos los pacientes para la perfusión de CARVYKTI y durante un mínimo de 10 días después de la misma. Dieciséis pacientes no recibieron tratamiento con CARVYKTI (n = 12 después de la leucaféresis y n = 4 después del tratamiento de linfodepleción), debido al abandono del estudio por el paciente (n = 5), a progresión de la enfermedad (n = 2) o a la muerte (n = 9).

**Tabla 6: Resumen de las características demográficas y basales de los pacientes**

| **Conjunto de análisis** | **Todos los pacientes tratados (N = 97)** | **Todos los pacientes sometidos a leucaféresis (N = 113)** |
|---|---|---|
| **Edad (años)** | | |
| Categoría, n (%) | | |
| < 65 | 62 (64) | 70 (62) |
| 65 – 75 | 27 (28) | 34 (30) |
| > 75 | 8 (8) | 9 (8) |
| Mediana (intervalo) | 61,0 (43; 78) | 62 (29; 78) |
| **Sexo** | | |
| Varón, n (%) | 57 (59) | 65 (57,5) |
| Mujer, n (%) | 40 (41) | 48 (42,5) |
| **Raza** | | |
| Indio americano o nativo de Alaska | 1 (1) | 1 (1) |
| Asiático | 1 (1) | 1 (1) |
| Negro o afroamericano | 17 (17,5) | 17 (15) |
| Nativo de Hawai u otra isla del Pacífico | 1 (1) | 1 (1) |
| Blanco | 69 (71) | 83 (73,5) |
| Múltiple | 0 | 0 |
| No comunicada | 8 (8) | 10 (9) |
| **Puntuación ECOG antes de la perfusión, n (%)** | | |
| 0 | 39 (40) | 55 (49) |
| 1 | 54 (56) | 58 (51) |
| 2 | 4 (4) | - |
| **Estadificación ISS al inicio del estudio, n (%)** | | |
| N | 97 | 58 |
| I | 61 (63) | 32 (55) |
| II | 22 (23) | 21 (36) |
| III | 14 (14) | 5 (9) |
| **Aclaramiento de creatinina/TFGe (MDRD) (ml/min/1,73 m$^2$)** Mediana (intervalo) | 88,44 (41,8; 242,9) | 73,61 (36,2; 177,8) |
| **Tiempo desde el diagnóstico inicial de mieloma múltiple hasta la inclusión (años)** Mediana (intervalo) | 5,94 (1,6; 18,2) | 5,73 (1,0; 18,2) |
| **Presencia de plasmocitomas extramedulares, n (%)** | | |
| Sí | 13 (13) | NA[a] |
| No | 84 (87) | NA[a] |
| **Riesgo citogenético al inicio del estudio, n (%)** | | |
| Riesgo normal | 68 (70) | 70 (62) |

| | | |
|---|---|---|
| Riesgo elevado<br>Del17p<br>T(4; 14)<br>T(14; 16)<br>Desconocido | 23 (24)<br>19 (20)<br>3 (3)<br>2 (2)<br>6 (6) | 28 (25)<br>22 (19,5)<br>5 (4)<br>3 (3)<br>15 (13) |
| **Expresión del BCMA tumoral (%)**<br>Mediana (intervalo) | 80 (20; 98) | 80 (20; 98) |
| **Número de líneas de tratamiento anteriores para el mieloma múltiple**<br>Mediana (intervalo) | 6 (3; 18) | 5 (3; 18) |
| **Tratamiento previo con IP + IMiD + anticuerpos anti-CD38, n (%)** | 97 (100) | 113 (100) |
| **TPH autólogo previo, n (%)** | 87 (90) | 99 (88) |
| **TPH alogénico previo, n (%)** | 8 (8) | 8 (7) |
| **Refractario en cualquier momento al tratamiento previo, n (%)** | 97 (100) | 113 (100) |
| **Refractario a IP + IMiD + anticuerpos anti-CD38, n (%)** | 85 (88) | 100 (88,5) |
| **Refractario a la última línea de tratamiento previa, n (%)** | 96 (99) | 112 (99) |

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ISS = International Staging System (Sistema internacional de estadificación); IP = inhibidor del proteasoma; IMiD = fármaco inmunomodulador; TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; NA = no procede.

[a] Los plasmocitomas no se evaluaron hasta antes de la linfodepleción.

Los resultados de la eficacia se basaron en la tasa global de respuesta, según lo determinado por la evaluación del Comité de Revisión Independiente utilizando los criterios del IMWG (ver tabla 7).

**Tabla 7: Resultados de eficacia del estudio MMY2001**

| **Conjunto de análisis** | **Todos los pacientes tratados (N = 97)** | **Todos los pacientes sometidos a leucaféresis (N = 113)** |
|---|---|---|
| **Tasa global de respuesta (RCe[a] + MBRP + RP), n (%)**<br>IC del 95 % (%) | 95 (97,9)<br>(92,7; 99,7) | 95 (84,1)<br>(76,0; 90,3) |
| Respuesta completa estricta (RCe)[a] , n (%) | 80 (82,5) | 80 (70,8) |
| Muy buena respuesta parcial (MBRP), n (%) | 12 (12,4) | 12 (10,6) |
| Respuesta parcial (RP), n (%) | 3 (3,1) | 3 (2,7) |
| **Duración de la respuesta (DR)** (meses)[b]:<br>Mediana (IC del 95 %) | NC (28,3; NC) | - |
| DR si la mejor respuesta es RCe[a] (meses):<br>Mediana (IC del 95 %) | NC (28,3; NC) | - |
| **Tiempo hasta la respuesta (meses)**<br>Mediana (intervalo) | 0,95 (0,9; 10,7) | - |
| **Tasa de negatividad de EMR,** n (%)[c]<br>IC del 95 % (%) | 56 (57,7)<br>(47,3; 67,7) | 56 (49,6)<br>(40,0; 59,1) |
| Pacientes con EMR negativa con RCe, n (%)[c]<br>IC del 95 % (%) | 42 (43,3)<br>(33,3; 53,7) | 42 (37,2)<br>(28,3; 46,8) |

IC=Intervalo de confianza; EMR= Enfermedad mínima residual; NC = no calculable

Notas: Basado en una mediana de duración de seguimiento de 28 meses

[a] Todas las respuestas completas fueron RCe estrictas.

[b] La tasa de DR estimada fue de 60,3 % (IC del 95 %: 49,6 %; 69,5 %) a 24 meses y 51,2 % (IC del 95 %: 39,0 %; 62,1 %) a 30 meses.

[c] Solo se tienen en cuenta las evaluaciones de la EMR (umbral de prueba de $10^{-5}$) durante los 3 meses posteriores de alcanzar la RC/RCe hasta la muerte/progresión/tratamiento posterior (exclusivo). Todas las respuestas completas fueron RCe estrictas. La tasa de EMR negativa [IC del 95 % (%)] en pacientes evaluables (n = 61) fue del 91,8 % (81,9 %; 97,3 %).

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con CARVYKTI en todos los grupos de la población pediátrica en mieloma múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.
La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética (FC) de CARVYKTI se evaluó en 97 pacientes con mieloma múltiple que recibieron una única perfusión de CARVYKTI con una mediana de dosis de $0,71 \times 10^6$ células T CAR positivas viables/kg (intervalo: $0,51 \times 10^6$ a $0,95 \times 10^6$ células/kg).

Después de la perfusión única, CARVYKTI mostró una fase de expansión inicial seguida de una disminución rápida y luego una disminución más lenta. Sin embargo, se observó una alta variabilidad entre personas.

**Tabla 8: Parámetros farmacocinéticos de CARVYKTI en pacientes con mieloma múltiple**

| Parámetro | Resumen estadístico | N = 97 |
|---|---|---|
| $C_{máx}$ (copias/µg de ADN genómico) | Media (DE), n | 48.692 (27.174); 97 |
| $t_{máx}$ (día) | Mediana (intervalo), n | 12,71 (8,73 – 329,77); 97 |
| $AUC_{0\text{-}28d}$ (copias*día/µg de ADN genómico) | Media (DE), n | 504.496 (385.380); 97 |
| $AUC_{0\text{-}última}$ (copias*día/µg de ADN genómico) | Media (DE), n | 1.098.030 (1.387.010); 97 |
| $AUC_{0\text{-}6m}$ (copias*día/µg de ADN genómico) | Media (DE), n | 1.033.373 (1.355.394); 96 |
| $t_{1/2}$ (día) | Media (DE), n | 23,5 (24,2); 42 |
| $t_{última}$ (día) | Mediana (intervalo), n | 125,90 (20,04 – 702,12); 97 |

Después de la expansión celular, en todos los pacientes se observó una fase de persistencia de CARVYKTI. En el momento del análisis (n = 65), la mediana del tiempo para que los niveles del transgén CAR en la sangre periférica volvieran al nivel inicial previo a la perfusión fue de aproximadamente 100 días (intervalo: 28-365 días) después de la perfusión.

Las exposiciones a CARVYKTI detectables en la médula ósea indican que la distribución de CARVYKTI se produce desde la circulación sistémica hasta la médula ósea. Al igual que ocurre con los niveles del transgén en sangre, los niveles del transgén en la médula ósea disminuyeron con el tiempo y mostraron una gran variabilidad entre personas.

Poblaciones especiales
La farmacocinética de CARVYKTI ($C_{máx}$ y el $AUC_{0\text{-}28d}$) no se vio afectada por la edad (intervalo: 43-78 años, incluidos pacientes de < 65 años (n = 62; 63,9 %), de 65-75 años (n = 27; 27,8 %) y de > 75 años (n = 8; 8,2 %).

Igualmente, la farmacocinética de CARVYKTI ($C_{máx}$ y $AUC_{0\text{-}28d}$) no se vio afectada por el sexo, el peso corporal, ni la raza.

Insuficiencia renal
No se realizaron estudios de insuficiencia renal con CARVYKTI. Los valores de $C_{máx}$ y $AUC_{0\text{-}28d}$ de CARVYKTI fueron similares en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [ACr] ≤ 60 y < 90 ml/min) y pacientes con función renal normal (ACr ≥ 90 ml/min).

Insuficiencia hepática
No se han realizado estudios de insuficiencia hepática con CARVYKTI. Los valores de $C_{máx}$ y $AUC_{0-28d}$ de CARVYKTI fueron similares en pacientes con disfunción hepática leve [(bilirrubina total ≤ límite superior de la normalidad (LSN) y aspartato aminotransferasa > LSN) o (LSN < bilirrubina total ≤ 1,5 veces el LSN)] y en pacientes con función hepática normal.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

CARVYKTI contiene linfocitos T humanos modificados genéticamente, por lo tanto, no hay ensayos *in vitro*, modelos *ex vivo* o modelos *in vivo* representativos que puedan abordar con precisión las características toxicológicas del producto humano. En consecuencia, no se han realizado los estudios de toxicología tradicionales que se utilizan en el desarrollo de medicamentos.

Carcinogenicidad y mutagenicidad
No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogénesis.

El riesgo de mutagénesis insercional durante la producción de CARVYKTI después de la transducción de linfocitos T humanos autólogos con un vector lentiviral (VL) integrante se evaluó mediante la evaluación del patrón de integración del vector en CARVYKTI antes de la perfusión. Este análisis del sitio de inserción genómico se realizó en productos CARVYKTI de 7 muestras de 6 pacientes con mieloma múltiple y de 3 muestras de 3 donantes sanos. No hubo pruebas de integración preferencial cerca de los genes de interés.

Toxicología reproductiva
No se han realizado estudios de toxicidad en animales respecto a la reproducción y al desarrollo con CARVYKTI.
No se han realizado estudios para evaluar los efectos de CARVYKTI sobre la fertilidad.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Cryostor CS5 (contiene dimetilsulfóxido)

### 6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

### 6.3 Periodo de validez

9 meses.

Una vez descongelado: máximo 2,5 horas a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C). La perfusión de CARVYKTI se debe administrar inmediatamente después de la descongelación y finalizarse en 2,5 horas.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

CARVYKTI se debe conservar y transportar en la fase vapor del nitrógeno líquido (≤ -120 °C) y debe permanecer congelado hasta que el paciente esté preparado para el tratamiento, con el fin de garantizar que haya células viables disponibles para su administración al paciente.
El medicamento descongelado no se debe agitar, volver a congelar o refrigerar.

Conservar la bolsa de perfusión en el contenedor criogénico de aluminio.
Para las condiciones de conservación tras la descongelación del medicamento, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

Bolsa de perfusión de etilvinilacetato (EVA) con tubo de adición sellado y dos puertos disponibles perforables que contienen 30 ml (bolsa de 50 ml) o 70 ml (bolsa de 250 ml) de dispersión celular. Cada bolsa de perfusión va envasada en un contenedor criogénico de aluminio.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

CARVYKTI no se debe irradiar, ya que la irradiación podría inactivar el medicamento.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento
CARVYKTI se debe transportar dentro del centro en contenedores cerrados, a prueba de roturas y a prueba de fugas.

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. Los profesionales sanitarios que manipulen CARVYKTI deben tomar las precauciones adecuadas (usar guantes, ropa protectora y protección ocular) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.
CARVYKTI debe permanecer todo el tiempo a ≤ -120 °C, hasta el momento de descongelar el contenido de la bolsa para la perfusión.

Preparación previa a la administración
El momento de descongelación y de la perfusión de CARVYKTI se deben coordinar; la hora de la perfusión se debe confirmar con antelación y la hora de inicio de la descongelación se debe ajustar de forma que CARVYKTI esté disponible para la perfusión cuando el paciente esté preparado. Una vez descongelado, el medicamento se debe administrar inmediatamente y la perfusión debe finalizar en 2,5 horas.

- Antes de preparar CARVYKTI, se debe confirmar la identidad del paciente comparándola con los identificadores del paciente del contenedor criogénico de CARVYKTI y de la hoja de información del lote. La bolsa de perfusión de CARVYKTI no se debe sacar del contenedor criogénico si la información específica del paciente de la etiqueta no coincide con el paciente previsto.
- Una vez confirmada la identificación del paciente, la bolsa de perfusión de CARVYKTI se saca del contenedor criogénico.
- La bolsa de perfusión se debe inspeccionar para comprobar que no haya ningún daño en la integridad del envase tales como roturas o grietas tanto antes como tras la descongelación. No administre el producto si la bolsa presenta daños y póngase en contacto con **Janssen-Cilag International NV**.

*Descongelación*
- Antes de descongelarse, la bolsa de perfusión se debe colocar dentro de una bolsa de plástico con cierre hermético.
- CARVYKTI se debe descongelar a 37 °C ± 2 °C mediante un baño maría o un dispositivo de descongelación en seco, hasta que no se vea hielo en la bolsa de perfusión. El tiempo total desde el inicio de la descongelación hasta su finalización no debe superar los 15 minutos.
- La bolsa de perfusión se debe sacar de la bolsa de plástico con cierre hermético y secarse con un paño. El contenido de la bolsa de perfusión se debe mezclar suavemente para dispersar el material celular aglomerado. Si se observan células aglomeradas, siga mezclando suavemente el contenido de la bolsa. Las pequeñas aglomeraciones de material celular se deben dispersar manualmente con suavidad. CARVYKTI no debe ser prefiltrado en un recipiente diferente, lavado, centrifugado y/o vuelto a suspender en nuevos medios antes de la perfusión.
- Una vez descongelado, el medicamento no se debe volver a congelar ni refrigerar.

*Administración*
- CARVYKTI es exclusivamente para un único uso autólogo.

- Antes de la perfusión y durante el período de recuperación, asegúrese de que haya disponible tocilizumab y un equipo de emergencia.
- Confirme la identidad del paciente con los identificadores del paciente de la bolsa de perfusión de CARVYKTI y de la hoja de información del lote. No perfunda CARVYKTI si la información en la etiqueta específica del paciente no coincide con el paciente previsto.
- Una vez descongelado, se debe administrar el contenido íntegro de la bolsa de CARVYKTI mediante perfusión intravenosa en un plazo de 2,5 horas a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C), utilizando equipos de perfusión equipados con un filtro en línea. La perfusión suele durar menos de 60 minutos.
- NO utilice un filtro de leucodepleción.
- Mezcle suavemente el contenido de la bolsa durante la perfusión de CARVYKTI para dispersar los agregados celulares.
- Una vez perfundido todo el contenido de la bolsa del producto, enjuague la vía de administración, incluido el filtro en línea, con una solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para garantizar que se administra todo el medicamento.

Precauciones que se deben tomar para la eliminación del medicamento
La manipulación y eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con CARVYKTI (desechos sólidos y líquidos) se realizará como si se tratara de residuos potencialmente infecciosos y de acuerdo con la normativa local sobre manipulación de material de origen humano.

Medidas a adoptar en caso de exposición accidental
En caso de exposición accidental, se debe seguir la normativa local para la manipulación de material de origen humano. Las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con CARVYKTI se deben descontaminar con un desinfectante adecuado.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1648/001

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25/mayo/2022
Fecha de la última renovación: 24/marzo/2023

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

## ANEXO II

**A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

## A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Janssen Pharmaceuticals Inc.
1000 U.S. Route 202 South
Raritan, Nueva Jersey, EE.UU. 08869

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Bajos

## B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPSs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este producto en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

**Programa de distribución controlada y disponibilidad de tocilizumab**

Para reducir al mínimo los riesgos de SLC (incluido el HLH) y de neurotoxicidad (incluido ICANS y otra neurotoxicidad) asociados al tratamiento con CARVYKTI, el titular de la autorización de comercialización (TAC) garantizará que los centros que dispensan CARVYKTI estén cualificados de acuerdo con el programa de distribución controlada acordado mediante:

- garantizar el acceso inmediato en el centro a una dosis de tocilizumab por paciente antes de la perfusión de CARVYKTI. El centro de tratamiento debe tener acceso a otra dosis adicional de tocilizumab en las 8 horas posteriores a la dosis anterior. En el caso excepcional de que no hubiera tocilizumab debido a un desabastecimiento que apareciera en el listado de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, el TAC garantizará que el centro dispone de medidas alternativas adecuadas para el tratamiento del SLC en lugar de tocilizumab.

CARVYKTI solo se suministrará a centros que estén cualificados y solo si el profesional sanitario involucrado en el tratamiento del paciente ha finalizado el programa de formación para profesionales sanitarios.

**Programa informativo:** antes del lanzamiento de CARVYKTI en cada Estado miembro, el TAC debe acordar el contenido y el formato de los materiales educacionales con la autoridad nacional competente.

<u>Programa educacional para profesionales sanitarios</u>

El TAC garantizará que, en cada Estado miembro donde se comercialice CARVYKTI, todos los profesionales sanitarios que vayan a prescribir, dispensar y administrar CARVYKTI reciban la orientación necesaria:

- para aumentar la concienciación sobre el SLC (incluido el HLH) y la neurotoxicidad (incluido ICANS y otra neurotoxicidad) y su adecuado control, prevención y tratamiento, incluida la importancia de disponer de tocilizumab en el centro antes de tratar a un paciente.
- para facilitar el asesoramiento al paciente con la información relevante.
- para notificar estas reacciones adversas graves asociadas a CARVYKTI.
- Antes de tratar al paciente, garantizar que tocilizumab está disponible en el centro para cada paciente; en el caso excepcional de que no hubiera tocilizumab debido a un desabastecimiento que apareciera en el listado de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, garantizar que el centro dispone de medidas alternativas adecuadas para el tratamiento del SLC.

<u>Formación sobre la manipulación del medicamento:</u>

El TAC garantizará que todos los profesionales sanitarios y el resto del personal involucrado en el transporte, almacenamiento, descongelación, preparación o manipulación de CARVYKTI reciban la formación necesaria:

- para resaltar la importancia del riesgo potencial de disminución de la viabilidad celular debido a una manipulación o preparación inadecuada del medicamento.
- para proporcionar orientación sobre las precauciones a tomar antes de manipular o administrar CARVYKTI (es decir, cómo revisar el medicamento antes de la administración, cómo descongelarlo y cómo administrarlo).

Programa educacional para pacientes

Para informar y explicar a los pacientes:

- sobre los riesgos de SLC (incluyendo el HLH) y de neurotoxicidad (incluido ICANS y otra neurotoxicidad) asociados a CARVYKTI e informar sobre los síntomas que requieren atención médica inmediata.
- la necesidad de llevar la tarjeta de información para el paciente en todo momento y compartirla con cualquier profesional sanitario que proporcione asistencia (incluida la de urgencia) para que se pueda comunicar con el profesional sanitario responsable del tratamiento de CAR-T.

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

| Descripción | Fecha límite |
|---|---|
| Con la finalidad de caracterizar la seguridad y eficacia a largo plazo de CARVYKTI en pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluido un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38, y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento el TAC debe presentar los resultados de un estudio de seguimiento a largo plazo de pacientes tratados previamente con ciltacabtagén autoleucel. | Junio de 2043 |
| Con la finalidad de caracterizar la seguridad a largo plazo de CARVYKTI en pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluido un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38, y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento el TAC debe llevar a cabo y presentar los resultados de un estudio observacional de seguridad posautorización en base a un registro. | Diciembre de 2042 |
| Con la finalidad de caracterizar la seguridad a largo plazo de CARVYKTI en pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluido un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38, y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento el TAC debe llevar a cabo y presentar los resultados de un estudio observacional de seguridad posautorización basado en los datos de los pacientes principalmente de la región UE. | Diciembre de 2042 |

## E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

| Descripción | Fecha límite |
|---|---|
| | |
| Con la finalidad de confirmar la eficacia y seguridad a largo plazo de CARVYKTI en pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluido un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38, y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento, el TAC debe llevar a cabo y presentar los resultados del estudio fase 3 CARTITUDE-4 (MMY3002). | Diciembre de 2026 |

**ANEXO III**

**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

# A. ETIQUETADO

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ENVASE EXTERIOR (CONTENEDOR CRIOGÉNICO)**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CARVYKTI 3,2 × $10^6$ – 1 × $10^8$ células, dispersión para perfusión
ciltacabtagén autoleucel (células T CAR+ viables)

## 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Este medicamento contiene células de origen humano.

Linfocitos T humanos autólogos modificados genéticamente *ex vivo* mediante un vector lentiviral que codifica un receptor antigénico quimérico (CAR) anti-BCMA.

## 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cryostor CS5 (contiene dimetilsulfóxido).

## 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión para perfusión
30 ml o 70 ml de dispersión celular por bolsa.
Consultar la hoja de información del Lote.

## 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No irradiar.
NO usar un filtro de leucodepleción.
No agitar.
No refrigerar.
Identificar adecuadamente el destinatario previsto y el producto.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.

## 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

## 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Solo para uso autólogo.

## 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

## 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar congelado ≤ -120 °C en nitrógeno líquido en fase de vapor.
No descongelar el medicamento hasta su uso.
No volver a congelar.

## 10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se debe realizar de conformidad con las guías locales sobre manipulación de residuos de material de origen humano.

## 11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

## 12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1648/001

## 13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote
Nombre del paciente:
Fecha de nacimiento del paciente:
SEC:
ID bolsa:
ID pedido:

## 14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

## 15. INSTRUCCIONES DE USO

## 16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**
**BOLSA DE PERFUSIÓN**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

CARVYKTI $3{,}2 \times 10^6 – 1 \times 10^8$ células, dispersión para perfusión
ciltacabtagén autoleucel (células T CAR+ viables)
Solo para vía intravenosa.

## 2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

## 3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

## 4. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote
Nombre del paciente:
Fecha de nacimiento del paciente:
SEC:
ID bolsa:
ID pedido:

## 5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30 ml o 70 ml de dispersión celular por bolsa
Consultar la hoja de información del lote.

## 6. OTROS

Solo para uso autólogo.
Verificar la identificación del paciente

**INFORMACIÓN QUE SE DEBE INCLUIR EN LA HOJA DE INFORMACIÓN DEL LOTE INCLUIDA CON CADA ENVÍO PARA UN PACIENTE**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CARVYKTI 3,2 × $10^6$ – 1 × $10^8$ células, dispersión para perfusión
ciltacabtagén autoleucel (células T CAR+ viables)

## 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Linfocitos T humanos autólogos modificados genéticamente *ex vivo* mediante un vector lentiviral que codifica un receptor antigénico quimérico (CAR) anti-BCMA.
Este medicamento contiene células de origen humano.

## 3. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

| Número de lote | ID bolsa | Peso del paciente (kg) | Volumen total (ml) | Dosis del producto por bolsa |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |

Un contenedor criogénico de aluminio que contiene una bolsa de perfusión estéril envasada individualmente.

## 4. DOSIS DEL MEDICAMENTO

La dosis objetivo es de 0,75 × $10^6$ células T CAR positivas viables/kg de peso corporal (sin superar 1 × $10^8$ células T CAR positivas viables).

Pacientes de 100 kg o menos: 0,5 - 1 × $10^6$ células T CAR positivas viables/kg de peso corporal.
Pacientes de más de 100 kg: 0,5 - 1 × $10^8$ células T CAR positivas viables (no basado en el peso).

## 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.

## 6. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

GUARDE ESTE DOCUMENTO Y TÉNGALO A MANO CUANDO SE PREPARE PARA LA ADMINISTRACIÓN DE CARVYKTI
Solo para uso autólogo.
No irradiar.
NO usar un filtro de leucodepleción.
No agitar.
No refrigerar.
Identificar adecuadamente el destinatario previsto y el producto.

## 7. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar congelado (≤ -120 °C). Conservar la bolsa de perfusión en el contenedor criogénico de aluminio hasta que esté lista para su descongelación y administración. Antes de descongelarse, la bolsa de perfusión se debe colocar dentro de una bolsa de plástico con cierre hermético. No desprecintar la bolsa hasta después de descongelarla. Una vez descongelada, no volver a congelar.

## 8. FECHA DE CADUCIDAD Y OTRA INFORMACIÓN ESPECÍFICA DEL LOTE

| | |
|---|---|
| Fabricado por: | |
| Fecha de fabricación: | |
| Fecha de caducidad: | DD/MMM/AAAA |

## 9. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se debe realizar de conformidad con las guías locales sobre manipulación de residuos de material de origen humano.

## 10. CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

INFORMACIÓN DEL PACIENTE
Nombre del paciente:
Fecha de nacimiento del paciente:
SEC:
ID de pedido:

## 11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

## 12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1648/001

# B. PROSPECTO

**Prospecto: información para el paciente**

**CARVYKTI 3,2 × $10^6$ – 1 × $10^8$ células, dispersión para perfusión**
ciltacabtagén autoleucel (células T CAR+ viables)

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- El médico o enfermero le entregarán una tarjeta de información para el paciente que contiene información de seguridad importante sobre el tratamiento con CARVYKTI. Léala atentamente y siga las instrucciones.
- Lleve consigo la tarjeta de información para el paciente en todo momento y muéstrela siempre a cualquier médico o enfermero que le atienda o si acude al hospital.

**Contenido del prospecto**

1. Qué es CARVYKTI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CARVYKTI
3. Cómo se administra CARVYKTI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CARVYKTI
6. Contenido del envase e información adicional


## 1. Qué es CARVYKTI y para qué se utiliza

- CARVYKTI es un tipo de medicamento denominado “terapia celular modificada genéticamente”, que se ha producido especialmente para usted a partir de sus propios glóbulos blancos, llamados linfocitos T.
- CARVYKTI se utiliza para tratar a pacientes adultos con un cáncer de la médula ósea denominado mieloma múltiple. Se administra cuando no han funcionado, al menos, otros tres tipos de tratamiento.

**Cómo funciona CARVYKTI**
- Los glóbulos blancos extraídos de su sangre son modificados en el laboratorio para introducir un gen que les permita producir una proteína llamada receptor de antígeno quimérico (CAR).
- El CAR puede fijarse a una proteína específica en la superficie de las células del mieloma, lo que permite que sus glóbulos blancos reconozcan y ataquen a las células del mieloma.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CARVYKTI

**No debe recibir CARVYKTI**
- si es alérgico a alguno de los componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico a alguno de los componentes de los medicamentos que le administrarán para reducir el número de glóbulos blancos en la sangre (tratamiento de linfodepleción) antes del tratamiento con CARVYKTI (ver también la sección 3, Cómo se administra CARVYKTI).

Si cree que puede ser alérgico, consulte con su médico.

**Advertencias y precauciones**
Informe a su médico antes de recibir CARVYKTI si tiene:
- Problemas actuales o pasados del sistema nervioso, como ataques, accidentes cerebrovasculares, pérdida de memoria de nueva aparición o que empeora.
- Cualquier problema de pulmón, corazón o tensión arterial (baja o alta).
- Problemas de hígado o riñón.
- Signos o síntomas de enfermedad de injerto contra huésped. Esta enfermedad se produce cuando las células trasplantadas atacan a su organismo, causando síntomas tales como erupción cutánea, náuseas, vómitos, diarrea y heces con sangre.

Si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores (o no está seguro), consulte a su médico antes de recibir CARVYKTI.

**Pruebas y exploraciones**
**Antes de recibir CARVYKTI, su médico:**
- comprobará sus recuentos de células sanguíneas
- evaluará sus pulmones, su corazón y su tensión arterial
- buscará signos de infección: la infección se tratará antes de la administración de CARVYKTI
- comprobará si su cáncer está empeorando
- comprobará si hay infección por hepatitis B, hepatitis C o por VIH
- comprobará si usted ha sido vacunado en las últimas 6 semanas o piensa vacunarse en los próximos meses.

**Después del tratamiento con CARVYKTI, su médico:**
- controlará periódicamente su sangre, ya que el número de células sanguíneas y otros componentes sanguíneos puede disminuir.

Informe a su médico de inmediato si tiene fiebre, escalofríos o presenta cualquier signo o síntoma de una infección, si se siente cansado o si tiene hematomas o sangrado.

**Esté atento a posibles efectos adversos graves**
Existen efectos adversos graves que debe comunicar inmediatamente a su médico o enfermero y que pueden requerir atención médica inmediata. Ver la sección 4, “Efectos adversos graves”.

**Niños y adolescentes**
CARVYKTI no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años, ya que el medicamento no se ha estudiado en este grupo de edad y se desconoce si es seguro y eficaz.

**Otros medicamentos y CARVYKTI**
Antes de recibir CARVYKTI, informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.
Particularmente, informe a su médico o enfermero si está tomando:
- medicamentos que debiliten su sistema inmune tales como corticoides.

Estos medicamentos pueden interferir con el efecto de CARVYKTI.

**Vacunas y CARVYKTI**
No se debe vacunar con determinadas vacunas, denominadas vacunas vivas:
- En las 6 semanas anteriores a que le administren el ciclo corto de quimioterapia (denominada quimioterapia de linfodepleción) para preparar su organismo para las células de CARVYKTI.
- Después del tratamiento con CARVYKTI, mientras su sistema inmune se está recuperando.

Consulte a su médico si necesita vacunarse.

**Embarazo y lactancia**
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de recibir este medicamento.

- Esto se debe a que se desconocen los efectos de CARVYKTI en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- CARVYKTI puede dañar al feto o al lactante.

Si está embarazada o cree que puede estarlo después del tratamiento con CARVYKTI, consulte de inmediato a su médico.

Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar una prueba de embarazo. CARVYKTI solo se debe administrar si los resultados indican que no está embarazada.

Si ha recibido tratamiento con CARVYKTI, debe comentar con su médico cualquier futuro plan de embarazo.

**Conducción y uso de herramientas o máquinas**
CARVYKTI puede afectar en gran medida a su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas, ya que algunos efectos adversos podrían hacer:
- que se sienta cansado
- que tenga problemas de equilibrio y coordinación
- que se sienta confundido, débil o mareado.

No conduzca ni utilice herramientas o máquinas hasta al menos 8 semanas después de haber recibido CARVYKTI ni si vuelven esos síntomas.

**CARVYKTI contiene dimetilsulfóxido (DMSO) y kanamicina**
Este medicamento contiene DMSO (una sustancia que se usa para conservar las células congeladas) y puede contener trazas de kanamicina (un antibiótico aminoglucósido), los cuales pueden provocar reacciones alérgicas en algunas ocasiones. Su médico le vigilará para detectar signos de una posible reacción alérgica.

## 3. Cómo se administra CARVYKTI

Un profesional sanitario le administrará CARVYKTI siempre en un centro cualificado.

**Elaboración de CARVYKTI a partir de sus propias células sanguíneas**
CARVYKTI se elabora a partir de sus propios glóbulos blancos. Para preparar su medicamento le extraerán células sanguíneas.
- Su médico extraerá parte de su sangre con un catéter (vía) que se coloca en una vena.
- Algunos de los glóbulos blancos se separan de la sangre; el resto de la sangre se devuelve a la vena. Este proceso se llama “leucaféresis”.
- Este proceso puede tardar de 3 a 6 horas y es posible que deba repetirse.
- Sus glóbulos blancos se enviarán al centro de producción, donde son modificados para producir CARVYKTI. Este proceso tarda aproximadamente 4 semanas.
- Mientras se elabora CARVYKTI, es posible que reciba otros medicamentos para tratar el mieloma múltiple. Esto se hace para que no empeore.

**Medicamentos administrados antes del tratamiento con CARVYKTI**

**Unos días antes**, se le administrará un tratamiento denominado “tratamiento de linfodepleción” para preparar su organismo para recibir CARVYKTI. Este tratamiento reduce la cantidad de glóbulos blancos en la sangre, de forma que los glóbulos blancos genéticamente modificados de CARVYKTI puedan crecer en número al devolverlos a su organismo.

Es posible que le administren otros medicamentos de **30 a 60 minutos antes**. Estos pueden incluir:
- Antihistamínicos en caso de que se produzca una reacción alérgica, como la difenhidramina
- medicamentos para la fiebre como el paracetamol.

Su médico o enfermero comprobará cuidadosamente si el tratamiento con CARVYKTI procede de sus propios glóbulos blancos.

**Cómo se le administra CARVYKTI**
CARVYKTI es un tratamiento que solo se realiza una vez y no se le volverá a administrar.

- Su médico o enfermero le administrará CARVYKTI mediante goteo en vena. A esto se le denomina "perfusión intravenosa" y suele durar menos de 60 minutos.

CARVYKTI es la versión genéticamente modificada de sus glóbulos blancos.

- El profesional sanitario que manipula CARVYKTI tomará las precauciones adecuadas para evitar la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas.
- También seguirá las guías locales para limpiar o eliminar cualquier material que haya estado en contacto con CARVYKTI.

**Después de la administración de CARVYKTI**
- Después de recibir CARVYKTI, debe permanecer cerca del hospital donde recibió el tratamiento durante al menos 4 semanas.
  - Después de recibir el tratamiento con CARVYKTI, deberá volver al hospital todos los días durante al menos 14 días. Esto se hace para que su médico pueda comprobar si el tratamiento está funcionando y tratarle en caso de que sufra algún efecto adverso. Si presenta efectos adversos graves, es posible que deba permanecer en el hospital hasta que estén controlados y pueda ser dado de alta con seguridad.
  - Si pierde alguna cita, llame al médico o al centro cualificado lo antes posible para concertar otra.
- Para poder vigilar su estado de salud y comprender mejor los efectos a largo plazo de CARVYKTI, se le pedirá que se inscriba en un registro durante al menos 15 años.
- La presencia de CARVYKTI en la sangre puede hacer que algunas pruebas comerciales del VIH den de manera incorrecta un resultado positivo, aunque usted pueda ser VIH negativo.
- No done sangre, órganos, tejidos o células para trasplantes después del tratamiento con CARVYKTI.

## 4 Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
CARVYKTI puede provocar efectos adversos que podrían ser graves o incluso mortales.

**Efectos adversos graves**
Busque asistencia médica de inmediato si sufre alguno de los siguientes efectos adversos graves que podrían ser graves e incluso mortales.

- Una reacción inmune grave denominada "síndrome de liberación de citocinas (SLC)", algunos de cuyos signos son:

  **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
  - escalofríos, fiebre (38 °C o más),
  - frecuencia cardiaca acelerada, dificultad para respirar,
  - tensión arterial baja, que puede hacer que se sienta mareado o aturdido.

- Efectos en el sistema nervioso, síntomas que se pueden producir días o semanas después de recibir la perfusión y que inicialmente pueden ser sutiles. Algunos de estos síntomas pueden ser signos de una reacción inmune grave denominada "síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras" (ICANS) o pueden ser signos y síntomas de parkinsonismo:

  **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- sentirse confundido,
- alerta reducida, desorientación, ansiedad, pérdida de memoria,
- dificultad para hablar o habla arrastrada,
- movimientos más lentos, cambios en la caligrafía

**Frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):
- pérdida de coordinación que afecta al movimiento y al equilibrio,
- dificultad para leer, escribir y comprender palabras,
- cambios de la personalidad, que pueden incluir ser menos hablador, sentir desinterés en las actividades y expresión facial reducida.

- CARVYKTI puede aumentar el riesgo de infecciones potencialmente mortales que pueden provocar la muerte.

Si observa alguno de los efectos adversos anteriores, obtenga asistencia médica de inmediato.

**Otros efectos adversos**
A continuación, se enumeran otros efectos adversos. Si presenta alguno de estos efectos adversos, informe a su médico o enfermero.

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- infección nasal, de los senos nasales o de la garganta (resfriado)
- infección bacteriana
- tos, falta de aliento
- dolor de cabeza

- dolor, incluido dolor en músculos y articulaciones
- dolor de estómago
- hinchazón causada por la acumulación de líquido en el cuerpo
- sensación de cansancio intenso
- náuseas (sensación de enfermedad), apetito reducido, estreñimiento, vómitos, diarrea

- problemas con el movimiento, incluidos espasmos musculares, tensión muscular
- daño en los nervios que puede causar hormigueo, entumecimiento, dolor o pérdida de la sensación de dolor
- niveles bajos en sangre de unos anticuerpos denominados inmunoglobulinas, lo que puede provocar infecciones
- nivel bajo de oxígeno en la sangre, que causa dificultad para respirar, tos, dolor de cabeza y confusión
- aumento de la tensión arterial

- resultados de análisis de sangre anormales que indican:
  - un número reducido de glóbulos blancos (incluidos neutrófilos y linfocitos) lo que se puede producir junto con infección y fiebre
  - niveles bajos de “plaquetas” (células que ayudan a la coagulación de la sangre) y glóbulos rojos
  - niveles bajos de calcio, sodio, potasio, magnesio, fosfato en la sangre
  - niveles bajos de “albúmina”, un tipo de proteína de la sangre
  - niveles bajos de “fibrinógeno”, un tipo de proteína de la sangre, lo que dificulta la formación de coágulos
  - aumento de los niveles en sangre de una proteína llamada “ferritina”
  - aumento en sangre de los niveles de unas enzimas llamadas “fosfatasa alcalina”, “lactato deshidrogenasa”, “gamma-glutamiltransferasa” y “transaminasas”

**Frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):
- neumonía (infección pulmonar)

- infección viral
- infección fúngica
- infección grave en todo el organismo (sepsis)
- un tipo de infección causado por el virus del herpes, llamado “citomegalovirus”

- fallo renal
- latido cardíaco anormal
- sangrado, que puede ser grave, denominado “hemorragia”
- reacción inmune grave que afecta a las células sanguíneas: puede provocar un aumento del tamaño del hígado y del bazo, lo que se denomina “linfohistiocitosis hemofagocítica”.

- temblor muscular
- dificultad para dormir
- debilidad muscular leve causada por daño en los nervios
- confusión grave

- hormigueo, entumecimiento y dolor en manos y pies, dificultad para caminar, debilidad en pierna y/o brazo y dificultad para respirar
- entumecimiento facial, dificultad para mover los músculos del rostro y de los ojos

- nivel elevado de “bilirrubina” en la sangre
- coágulo sanguíneo
- erupción cutánea
- aumento del nivel de una proteína denominada “proteína C reactiva” en la sangre que puede indicar una infección o inflamación

Si presenta alguno de estos efectos adversos, informe a su médico o enfermero. No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos por su cuenta.

**Comunicación de efectos adversos**
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de CARVYKTI

La siguiente información está destinada solamente a médicos.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del envase y en la bolsa de perfusión después de “CAD”.
Conservar congelado en nitrógeno líquido en fase de vapor (≤ -120 °C) hasta que sea necesario descongelarlo para su uso.
No volver a congelar.

## 6. Contenido del envase e información adicional

**Composición de CARVYKTI**
El principio activo es ciltacabtagén autoleucel.

Cada bolsa de perfusión de CARVYKTI contiene una dispersión celular de ciltacabtagén autoleucel que contiene de $3{,}2 \times 10^6$ a $1 \times 10^8$ células T CAR positivas viables suspendidos en una solución de criopreservación.

Una bolsa de perfusión contiene 30 ml o 70 ml de dispersión para perfusión.

Los demás componentes son una solución (Cryostor CS5) que se utiliza para conservar las células congeladas (ver sección 2, CARVYKTI contiene DMSO y kanamicina).

Este medicamento contiene células humanas modificadas genéticamente.

**Aspecto del producto y contenido del envase**
CARVYKTI es una dispersión de células para perfusión de color incoloro a blanco, incluidos tonos de blanco, amarillo y rosado, de 30 ml o 70 ml, que se suministra en una bolsa de perfusión de 50 ml o 250 ml respectivamente, envasada individualmente en un contenedor criogénico de aluminio.

**Titular de la autorización de comercialización**
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

**Responsable de la fabricación**
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**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

**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

**Lietuva**
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +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

**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

**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: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

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

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

**Κύπρος**
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

**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
medinfo@its.jnj.com

**Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA**.

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional».
Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.
La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu

---

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

CARVYKTI no se debe irradiar, ya que la irradiación podría inactivar el medicamento.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento
CARVYKTI se debe transportar dentro del centro en contenedores cerrados, a prueba de roturas y a prueba de fugas.

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. Los profesionales sanitarios que manipulen CARVYKTI deben tomar las precauciones adecuadas (usar guantes, ropa protectora y protección ocular) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.
CARVYKTI debe permanecer todo el tiempo a ≤ -120 °C , hasta el momento de descongelar el contenido de la bolsa para la perfusión.

Preparación previa a la administración
El momento de descongelación y de la perfusión de CARVYKTI se deben coordinar; la hora de la perfusión se debe confirmar con antelación y la hora de inicio de la descongelación se debe ajustar de forma que CARVYKTI esté disponible para la perfusión cuando el paciente esté preparado. Una vez descongelado, el medicamento se debe administrar inmediatamente y la perfusión debe finalizar en 2,5 horas.

- Antes de preparar CARVYKTI, se debe confirmar la identidad del paciente comparándola con los identificadores del paciente del contenedor criogénico de CARVYKTI y de la hoja de información del lote. La bolsa de perfusión de CARVYKTI no se debe sacar del contenedor criogénico si la información específica del paciente de la etiqueta no coincide con el paciente previsto.
- Una vez confirmada la identificación del paciente, la bolsa de perfusión de CARVYKTI se saca del contenedor criogénico.
- La bolsa de perfusión se debe inspeccionar para comprobar que no haya ningún daño en la integridad del envase tales como roturas o grietas tanto antes como tras la descongelación. No administre el producto si la bolsa presenta daños y póngase en contacto con **Janssen-Cilag International NV**.

*Descongelación*
- Antes de descongelarse, la bolsa de perfusión se debe colocar dentro de una bolsa de plástico con cierre hermético.
- CARVYKTI se debe descongelar a 37 °C ± 2 °C mediante un baño maría o un dispositivo de descongelación en seco, hasta que no se vea hielo en la bolsa de perfusión. El tiempo total desde el inicio de la descongelación hasta su finalización no debe superar los 15 minutos.
- La bolsa de perfusión se debe sacar de la bolsa de plástico con cierre hermético y secarse con un paño. El contenido de la bolsa de perfusión se debe mezclar suavemente para dispersar el material celular aglomerado. Si se observan células aglomeradas, siga mezclando suavemente el contenido de la bolsa. Las pequeñas aglomeraciones de material celular se deben dispersar manualmente y con suavidad. CARVYKTI no debe ser prefiltrado en un recipiente diferente, lavado, centrifugado y/o vuelto a suspender en nuevos medios antes de la perfusión.
- Una vez descongelado, el medicamento no se debe volver a congelar ni refrigerar.

*Administración*
- CARVYKTI es exclusivamente para un único uso autólogo.

- Antes de la perfusión y durante el período de recuperación, asegúrese de que haya disponible tocilizumab y un equipo de emergencia. En el caso excepcional de que no hubiera tocilizumab debido a un desabastecimiento que apareciera en el listado de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, garantizar que el centro dispone de medidas alternativas adecuadas para el tratamiento del SLC en lugar de tocilizumab.
- Confirme la identidad del paciente con los identificadores del paciente de la bolsa de perfusión de CARVYKTI y de la hoja de información del lote. No perfunda CARVYKTI si la información en la etiqueta específica del paciente no coincide con el paciente previsto.
- Una vez descongelado, se debe administrar el contenido íntegro de la bolsa de CARVYKTI mediante perfusión intravenosa en un plazo de 2,5 horas a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C), utilizando equipos de perfusión con un filtro en línea. La perfusión suele durar menos de 60 minutos.
- NO utilice un filtro de leucodepleción.
- Mezcle suavemente el contenido de la bolsa durante la perfusión de CARVYKTI para dispersar las células aglomeradas.
- Una vez perfundido todo el contenido de la bolsa del producto, enjuague la vía de administración, incluido el filtro en línea, con una solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para garantizar que se administra todo el medicamento.

Precauciones que se deben tomar para la eliminación del medicamento
La manipulación y eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con CARVYKTI (desechos sólidos y líquidos) se realizará como si se tratara de residuos potencialmente infecciosos y de acuerdo con la normativa local sobre manipulación de material de origen humano.

Medidas a adoptar en caso de exposición accidental
En caso de exposición accidental, se debe seguir la normativa local para la manipulación de material de origen humano. Las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con CARVYKTI se deben descontaminar con un desinfectante adecuado.

# ANEXO IV

## CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

**Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para ciltacabtagén autoleucel, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles de fugas en las bolsas de CARVYKTI de ensayo(s) clínico(s) y en las notificaciones espontáneas después de la descongelación incluyendo en una relación temporal cercana, el PRAC considera que una relación causal entre ciltacabtagén autoleucel e incidencias relacionadas con su manipulación es al menos una posibilidad razonable. Asimismo, aunque está justificada una investigación adicional con respecto al caso de neoplasia de células T, la mención a dicho caso en la sección 4.4 de la Ficha Técnica ha sido considerada aceptable como medida intermedia. El PRAC concluye que la información de producto de los productos que contienen ciltacabtagén autoleucel debe modificarse acordemente.

Tras revisar la recomendación por parte del PRAC, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) está de acuerdo con las conclusiones globales del PRAC y los motivos para la recomendación.

**Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para ciltacabtagén autoleucel, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) ciltacabtagén autoleucel no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.