

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no incluye toda la información necesaria para utilizar CARVYKTI en forma segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción para CARVYKTI.

CARVYKTI® (ciltacabtagene autoleucl) suspensión para infusión intravenosa
Aprobación inicial en EE. UU.: 2022

ADVERTENCIA: SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS, TOXICIDADES NEUROLÓGICAS, HLH/MAS, CITOPENIA PROLONGADA Y RECURRENTE Y NEOPLASIAS MALIGNAS HEMATOLÓGICAS SECUNDARIAS

Consulte la información completa de prescripción para obtener detalles sobre las advertencias de la caja.

- El síndrome de liberación de citocinas (SLC), incluyendo reacciones potencialmente mortales, ocurrió en pacientes después del tratamiento con CARVYKTI. No administre CARVYKTI a pacientes con infección activa o trastornos inflamatorios. Trate el SLC grave o potencialmente mortal con tocilizumab o tocilizumab y corticosteroides. (2.2, 2.3, 5.2)
- El síndrome de neurotoxicidad asociado a las células inmunes efectoras (ICANS), que es potencialmente mortal, ocurrió después del tratamiento con CARVYKTI, incluso antes del inicio del SLC, simultáneamente con el SLC, después de la resolución del SLC o en ausencia del SLC. Monitoree los eventos neurológicos después del tratamiento con CARVYKTI. Proporcione atención de apoyo o corticosteroides según sea necesario. (2.2, 2.3, 5.3)
- Después del tratamiento con CARVYKTI, se produjo parkinsonismo y síndrome de Guillain-Barré y sus complicaciones asociadas que dieron lugar a reacciones mortales o potencialmente mortales. (5.3)
- Linfocitosis hemofagocítica/Síndrome de activación macrófaga (HLH/MAS), incluyendo reacciones mortales y potencialmente mortales, ocurrió en pacientes después del tratamiento con CARVYKTI. HLH/MAS puede ocurrir con el SLC o toxicidades neurológicas. (5.4)
- Después del tratamiento con CARVYKTI, se produjeron citopenias prolongadas o recurrentes con sangrado e infección y requerimiento de trasplante de células madre para la recuperación hematopoyética. (5.6)
- Se han producido neoplasias malignas hematológicas secundarias, incluido el síndrome mielodisplásico y la leucemia mieloide aguda después del tratamiento con CARVYKTI. Se han producido neoplasias malignas de células T después del tratamiento de neoplasias malignas hematológicas con inmunoterapias de células T autólogas modificadas genéticamente dirigidas por BCMA y CD19, incluido CARVYKTI. (5.10)
- CARVYKTI está disponible solo a través de un programa restringido bajo una Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos (REMS) llamado CARVYKTI REMS. (5.5)

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Recuadro de advertencias	12/2023
Recuadro de advertencias	04/2024
Indicaciones y uso (1)	04/2024
Advertencias y precauciones (5.2, 5.5, 5.6, 5.7, 5.9)	12/2023
Advertencias y precauciones (5)	04/2024

INDICACIONES Y MODO DE USO

CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucl) es una inmunoterapia de células T autólogas modificadas genéticamente dirigida al antígeno de maduración de células B (BCMA) indicada para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recurrente o resistente que han recibido al menos una línea de terapia previa, incluido un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador, y son resistentes a la lenalidomida. (1)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Solo para uso autólogo. Solo para uso intravenoso.

- Administre un régimen de linfodepleción de ciclofosfamida y fludarabina antes de la infusión de CARVYKTI. (2.2)
- NO utilice un filtro de reducción de leucocito. (2.2)
- Verifique la identidad del paciente antes de la infusión. (2.2)

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS, TOXICIDADES NEUROLÓGICAS, HLH/MAS, CITOPENIA PROLONGADA Y RECURRENTE Y NEOPLASIAS MALIGNAS HEMATOLÓGICAS SECUNDARIAS

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Dosis
- Administración
- Manejo de reacciones adversas graves

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Aumento de la mortalidad prematura
- Síndrome de liberación de citocinas
- Toxicidades neurológicas
- Linfocitosis hemofagocítica (HLH)/Síndrome de activación macrófaga (MAS)
- CARVYKTI REMS
- Citopenias prolongadas y recurrentes

CARVYKTI® (ciltacabtagene autoleucl)

- Premedique con acetaminofeno y un antihistamínico H1. (2.2)
- Evite el uso profiláctico de corticosteroides sistémicos. (2.2)
- Confirme la disponibilidad de tocilizumab antes de la infusión. (2.2, 5.1)
- La dosis de CARVYKTI se basa en la cantidad de células T viables con receptor de antígeno quimérico (CAR) positivas. (2.1)
- El rango de dosis recomendado es de 0.5-1.0x10⁶ células T viables CAR positivas por kg de peso corporal, con una dosis máxima de 1x10⁶ células T viables CAR positivas por infusión de dosis única. (2.1)
- Administre CARVYKTI en un centro de atención médica certificado para REMS. (2.2)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- CARVYKTI es una suspensión celular para infusión intravenosa. (3)
- Una dosis única de CARVYKTI contiene una suspensión celular de 0.5-1.0x10⁶ células T viables CAR -positivas por kg de peso corporal en una bolsa de infusión. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Citopenias prolongadas y recurrentes: los pacientes pueden presentar citopenias de grado ≥ 3 después de la infusión con CARVYKTI. Pueden ocurrir una o más recurrencias de citopenias de grado 3 o superior después de la recuperación parcial o completa de las citopenias. Monitoree los recuentos sanguíneos antes y después de la infusión de CARVYKTI. La neutropenia prolongada se ha asociado con un mayor riesgo de infección. (5.6)
- Infecciones: monitoree a los pacientes en busca de signos y síntomas de infección; tratar apropiadamente. (5.7)
- Hipogammaglobulinemia: monitoree y considere la terapia de reemplazo de inmunoglobulina. (5.8)
- Reacciones de hipersensibilidad: han ocurrido reacciones de hipersensibilidad. Vigilar las reacciones de hipersensibilidad durante la infusión. (5.9)
- Neoplasias malignas secundarias: se han producido neoplasias malignas hematológicas secundarias, incluido el síndrome mielodisplásico y la leucemia mieloide aguda. Se han producido neoplasias malignas de células T después del tratamiento de neoplasias malignas hematológicas con inmunoterapias de células T autólogas modificadas genéticamente dirigidas por BCMA y CD19, incluido CARVYKTI. En caso de que ocurra una neoplasia maligna secundaria después del tratamiento con CARVYKTI, comuníquese con Janssen Biotech, Inc. al 1-800-526-7736. (5.10)
- Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria: aconseje a los pacientes que se abstengan de conducir y participar en ocupaciones o actividades peligrosas, como operar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa, durante al menos 8 semanas después de recibir CARVYKTI y en caso de una nueva aparición de toxicidades neurológicas. (5.11)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas no de laboratorio más frecuentes (incidencia superior al 20 %) son pirexia, síndrome de liberación de citocinas, hipogammaglobulinemia, hipotensión, dolor musculoesquelético, fatiga, infecciones por patógenos no especificados, tos, escalofríos, diarrea, náuseas, encefalopatía, disminución del apetito, infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, taquicardia, mareos, disnea, edema, infecciones virales, coagulopatía, estreñimiento y vómitos. Las reacciones adversas de laboratorio de Grado 3 o 4 más comunes (incidencia mayor o igual al 50 %) incluyen linfopenia, neutropenia, disminución de los glóbulos blancos, trombocitopenia y anemia. (6)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Janssen Biotech, Inc llamando al 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) o a la FDA, al 1-800-FDA-1088 o visite el sitio web www.fda.gov/medwatch.

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la guía del medicamento.

Revisado: 04/2024

- Infecciones
- Hipogammaglobulinemia
- Reacciones de hipersensibilidad
- Neoplasias malignas secundarias
- Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria
- REACCIONES ADVERSAS
 - Experiencia en ensayos clínicos
 - Inmunogenicidad
 - Experiencia en poscomercialización
- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
 - Embarazo
 - Lactancia
 - Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
 - Uso pediátrico
 - Uso geriátrico
- DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS**15 REFERENCIAS****16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN****17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

* No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS, TOXICIDADES NEUROLÓGICAS, HLH/MAS, CITOPENIA PROLONGADA Y RECURRENTE Y NEOPLASIAS MALIGNAS HEMATOLÓGICAS SECUNDARIAS

El síndrome de liberación de citocinas (SLC), incluyendo reacciones potencialmente mortales, ocurrió en pacientes después del tratamiento con CARVYKTI. No administre CARVYKTI a pacientes con infección activa o trastornos inflamatorios. Trate el SLC grave o potencialmente mortal con tocilizumab o tocilizumab y corticosteroides [consulte Posología y forma de administración (2.2, 2.3), Advertencias y precauciones (5.2)].

El síndrome de neurotoxicidad asociado a las células inmunes efectoras (ICANS), que es potencialmente mortal, ocurrió después del tratamiento con CARVYKTI, incluso antes del inicio del SLC, simultáneamente con el SLC, después de la resolución del SLC o en ausencia del SLC. Monitoree los eventos neurológicos después del tratamiento con CARVYKTI. Proporcione atención de apoyo o corticosteroides según sea necesario [consulte Posología y forma de administración (2.2, 2.3), Advertencias y precauciones (5.3)].

Después del tratamiento con CARVYKTI, se produjo parkinsonismo y síndrome de Guillain-Barré (GBS) y sus complicaciones asociadas que dieron lugar a reacciones mortales o potencialmente mortales [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

Linfohistiocitosis hemofagocítica/Síndrome de activación macrófaga (HLH/MAS), incluyendo reacciones mortales y potencialmente mortales, ocurrió en pacientes después del tratamiento con CARVYKTI. HLH/MAS puede ocurrir con el SLC o toxicidades neurológicas [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].

Después del tratamiento con CARVYKTI, se produjeron citopenias prolongadas o recurrentes con sangrado e infección y requerimiento de trasplante de células madre para la recuperación hematopoyética [consulte Advertencias y precauciones (5.6)].

Se han producido neoplasias malignas hematológicas secundarias, incluido el síndrome mielodisplásico y la leucemia mieloide aguda en pacientes después del tratamiento con CARVYKTI. Se han producido neoplasias malignas de células T después del tratamiento de neoplasias malignas hematológicas con inmunoterapias de células T autólogas modificadas genéticamente dirigidas por BCMA y CD19, incluido CARVYKTI. [consulte Advertencias y precauciones (5.10)].

CARVYKTI está disponible solo a través de un programa restringido bajo una Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS) llamado Programa CARVYKTI REMS [consulte Advertencias y precauciones (5.5)].

1 INDICACIONES Y USO

CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucl) es una inmunoterapia de células T autólogas modificadas genéticamente dirigida al antígeno de maduración de células B (BCMA) indicada para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recurrente o resistente que han recibido al menos una línea de terapia previa, incluido un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador, y son resistentes a la lenalidomida.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Solo para uso autólogo. Solo para uso intravenoso.

2.1 Dosis

CARVYKTI se proporciona como una dosis única para infusión que contiene una suspensión de células T viables con receptor de antígeno quimérico (CAR) positivas en una bolsa de infusión.

El rango de dosis recomendado es de 0.5-1.0×10⁶ células T viables CAR positivas por kg de peso corporal, con una dosis máxima de 1×10⁸ células T viables CAR positivas por infusión de dosis única.

2.2 Administración

CARVYKTI es solo para uso autólogo. La identidad del paciente debe coincidir con los identificadores del paciente en el casete y la bolsa de infusión de CARVYKTI. No pasar CARVYKTI si la información en las etiquetas específicas del paciente no coincide con el paciente previsto.

Preparación del paciente para la infusión de CARVYKTI

Confirme la disponibilidad de CARVYKTI antes de comenzar el régimen de quimioterapia con linfodepleción.

Tratamiento previo

Administre el régimen de quimioterapia con linfodepleción: ciclofosfamida 300 mg/m² por vía intravenosa (IV) y fludarabina 30 mg/m² IV al día durante 3 días.

Consulte la información de prescripción de ciclofosfamida y fludarabina para obtener información sobre el ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal.

El régimen de linfodepleción debe retrasarse si el paciente tiene reacciones adversas graves de las terapias puente anteriores (incluidas infección activa clínicamente significativa, toxicidad cardíaca y toxicidad pulmonar) o enfermedad de injerto contra huésped activa en un paciente con trasplante alogénico de células madre previo. Considere repetir el régimen de linfodepleción si la dosificación de CARVYKTI se retrasa más de 14 días y el paciente se ha recuperado de la toxicidad del primer régimen de linfodepleción.

Administre la infusión de CARVYKTI de 2 a 4 días después de completar el régimen de quimioterapia para linfodepleción.

La infusión de CARVYKTI debe retrasarse si un paciente tiene alguna de las siguientes afecciones:

- Infección activa clínicamente significativa o trastornos inflamatorios.
- Toxicidades no hematológicas de grado ≥3 del acondicionamiento con ciclofosfamida y fludarabina, excepto náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento de grado 3. La infusión de CARVYKTI debe retrasarse hasta la resolución de estos eventos a Grado ≤1.

Premedicación

Administre a todos los pacientes los siguientes medicamentos previos a la infusión, de 30 a 60 minutos antes de la infusión de CARVYKTI:

- Antipiréticos (acetaminofeno intravenoso u oral de 650 a 1000 mg)
- Antihistamínicos (difenhidramina oral o intravenoso de 25 a 50 mg o equivalente).

Evite el uso profiláctico de corticosteroides sistémicos, ya que su uso puede interferir con la actividad de CARVYKTI.

Recepción de CARVYKTI

- Todos los centros aprobados para la infusión tendrán las condiciones de almacenamiento requeridas para la fase de vapor del nitrógeno líquido.
- CARVYKTI se envía directamente al laboratorio de células o a la farmacia clínica asociada con el centro de infusión en la fase de vapor de un contenedor de nitrógeno líquido.
- Confirme la identidad del paciente con los identificadores del paciente en el contenedor.
- Si no se espera que el paciente esté listo para la administración en el mismo día, antes de que caduque el contenedor, transfiera CARVYKTI al almacenamiento in situ de nitrógeno líquido en fase de vapor.

Preparación de CARVYKTI para la infusión

No descongele el producto hasta que esté listo para ser utilizado. Coordine el momento de la descongelación y la infusión de CARVYKTI. Confirme la hora de la infusión con anticipación y ajuste la hora de inicio de la descongelación para que CARVYKTI esté disponible para la infusión cuando el paciente esté listo. Una vez descongelado, la infusión de CARVYKTI debe completarse en un plazo de 2.5 horas a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C).

Antes de descongelar el producto, confirme que el tocilizumab y el equipo de emergencia estén disponibles antes de la infusión y durante el período de recuperación.

1. Confirme la identidad del paciente: antes de la preparación de CARVYKTI, compruebe que la identidad del paciente coincida con los identificadores del paciente en el casete de CARVYKTI. No saque la bolsa de infusión de CARVYKTI del casete si la información en las etiquetas específicas del paciente no coincide con el paciente previsto. Comuníquese con **Janssen Biotech, Inc.** al **1-800-526-7736** si hay discrepancias entre las etiquetas y los identificadores del paciente.
2. Una vez que se confirme la identificación del paciente, retire la bolsa del producto CARVYKTI del casete y verifique que la información del paciente en la etiqueta del casete coincida con la información del paciente en la etiqueta de la bolsa.
3. Inspeccione la bolsa del producto en busca de alteraciones a la integridad del contenedor, como roturas o grietas antes y después de descongelar. No administre si la bolsa está comprometida y comuníquese con **Janssen Biotech, Inc.** al **1-800-526-7736**.
4. Coloque la bolsa de infusión dentro de una bolsa de plástico sellable (preferentemente estéril) antes de descongelarla.
5. Descongele CARVYKTI a 37 °C±2 °C utilizando un baño de agua o un método de descongelación en seco hasta que no quede hielo visible en la bolsa de infusión. El tiempo total desde el inicio de la descongelación hasta su finalización no debe ser superior a 15 minutos.
6. Retire la bolsa de infusión de la bolsa de plástico sellable y séquela. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para dispersar los grumos de material celular. Si quedan grumos de células visibles, continúe mezclando suavemente el contenido de la bolsa. Los pequeños grumos de material celular deben dispersarse con una mezcla manual suave. No filtre previamente en un recipiente diferente, no lave, centrifugue ni resuspenda CARVYKTI en medios nuevos antes de la infusión.
7. No vuelva a congelar ni refrigere el producto descongelado.

Administración

- Solo para infusión autóloga.
 - NO utilice un filtro de reducción de leucocito.
 - Asegúrese de que haya un mínimo de dos dosis de tocilizumab y equipo de emergencia disponibles antes de la infusión y durante el período de recuperación.
 - El acceso venoso central se puede utilizar para la infusión de CARVYKTI y se recomienda en pacientes con acceso periférico deficiente.
- Confirme la identidad del paciente con los identificadores del paciente en la bolsa de infusión. No pase CARVYKTI si la información en la etiqueta específica del paciente no coincide con el paciente previsto.
 - Cebe el tubo del equipo de infusión con solución salina normal antes de la infusión.
 - Una vez descongelado, administre todo el contenido de la bolsa de CARVYKTI mediante infusión intravenosa dentro de las 2.5 horas utilizando equipos de infusión equipados con un filtro en línea.
 - Mezcle suavemente el contenido de la bolsa durante la infusión de CARVYKTI para dispersar los grumos de células.
 - Después de infundir todo el contenido de la bolsa del producto, enjuague la vía de administración, incluido el filtro en línea, con solución salina normal con un volumen igual o superior al volumen total de retención del equipo de administración principal utilizado, incluido el tubo de goteo, para garantizar que se entregue todo el producto.

CARVYKTI contiene células sanguíneas humanas modificadas genéticamente con un vector lentiviral autoinactivable e incompetente para la replicación. Siga las precauciones universales y las pautas locales de bioseguridad para manipular y desechar CARVYKTI a fin de evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Seguimiento después de la infusión

Administre CARVYKTI en un centro de atención médica certificado para REMS. Monitoree a los pacientes al menos una vez al día durante los 10 días posteriores a la infusión de CARVYKTI en un centro de atención médica certificado para detectar signos y síntomas de síndrome de liberación de citocinas (SLC) y toxicidades neurológicas. Controle periódicamente durante 4 semanas para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica tardía.

Indique a los pacientes que permanezcan cerca de un centro de atención médica certificado durante al menos 4 semanas después de la infusión.

Indique a los pacientes que se abstengan de conducir o realizar actividades peligrosas durante al menos 8 semanas después de la infusión.

2.3 Manejo de reacciones adversas graves

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

Identificar el SLC basado en la presentación clínica [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]. Evalúe y trate otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión. Considere las pruebas de laboratorio para monitorear la coagulación intravascular diseminada, los parámetros hematológicos, así como la función pulmonar, cardíaca, renal y hepática. Si se sospecha de SLC, maneje de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 1.

Se debe monitorear de cerca a los pacientes que experimentan SLC para controlar la función cardíaca y de otros órganos hasta la resolución de los síntomas. Considere la profilaxis anticonvulsiva con levetiracetam en pacientes que experimentan SLC.

Los pacientes que experimentan SLC de Grado 2 o superior (p. ej., hipotensión que no responde a los líquidos o hipoxia que requiere oxigenación suplementaria) deben ser monitoreados con telemetría continua y oximetría de pulso.

Para el SLC grave o potencialmente mortal, considere la monitorización a nivel de la unidad de cuidados intensivos y la terapia de apoyo.

Para el SLC refractario a intervenciones de primera línea, como tocilizumab o corticoesteroides, considere opciones de tratamiento alternativas (p. ej., dosis más alta de corticoesteroides, agentes anticitocinas alternativos, como anti-IL1 o terapias anti-TNFα, anti-células T). El SLC refractario se caracteriza por fiebre, toxicidad de órganos diana (p. ej., hipoxia, hipotensión) que no mejora dentro de las 12 horas posteriores a las intervenciones de primera línea o desarrollo de HLH/MAS.

Si se sospecha toxicidad neurológica concurrente durante el SLC, administre lo siguiente:

- Corticoesteroides de acuerdo con la intervención más agresiva según el SLC y los grados de toxicidad neurológica de las tablas 1 y 2.
- Tocilizumab según el grado del SLC en la Tabla 1.
- Medicamentos anticonvulsivos según la toxicidad neurológica de la tabla 2.

Tabla 1: Guía de calificación y manejo para el SLC

Grado del SLC ^a	Tocilizumab ^b /Corticoesteroides ^f
Grado 1 Temperatura de ≥38 °C ^c	En pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> Inicio temprano de fiebre (si comienza menos de 72 horas después de la infusión) Puede considerarse tocilizumab 8 mg/kg por vía intravenosa (IV) durante 1 hora (sin exceder los 800 mg). Corticoesteroides: N/A

Tabla 1: Guía de calificación y manejo para el SLC (continuación)

Grado del SLC ^a	Tocilizumab ^b /Corticoesteroides ^f
Grado 2 Los síntomas requieren y responden a una intervención moderada. Temperatura de ≥38 °C ^c con: Hipotensión que no requiere vasopresores, y/o, Hipoxia que requiere oxígeno a través de cánula ^g o soplado, o, Toxicidad en órganos de grado 2. ^g	Administrar tocilizumab 8 mg/kg IV durante 1 hora (sin exceder los 800 mg). Repita tocilizumab cada 8 horas según sea necesario si no responde a fluidos intravenosos hasta 1 litro o al aumento de oxígeno suplementario. Considere dexametasona 10 mg IV cada 12-24 horas. Si no hay mejoría dentro de las 24 horas o progresión rápida, repita el tocilizumab y aumente la dosis y la frecuencia de dexametasona (20 mg IV cada 6 a 12 horas). Si no mejora dentro de las 24 horas o continúa la progresión rápida, cambie a metilprednisolona 2 mg/kg IV cada 12 horas. Después de 2 dosis de tocilizumab, considere agentes anticitocinas alternativos. ^d No exceda las 3 dosis de tocilizumab en 24 horas, o 4 dosis en total.
Grado 3 Los síntomas requieren y responden a una intervención moderada. Temperatura de ≥38 °C ^c con: Hipotensión que requiere un vasopresor con o sin vasopresina, y/o, Hipoxia que requiere oxígeno a través de cánulas nasales ^g de alto flujo, mascarilla facial, mascarilla sin inhalación o mascarilla Venturi, o, Toxicidad orgánica de grado 3 o transaminitis de grado 4.	Administrar tocilizumab 8 mg/kg IV durante 1 hora (sin exceder los 800 mg). Repita tocilizumab cada 8 horas según sea necesario si no responde a fluidos intravenosos hasta 1 litro o al aumento de oxígeno suplementario. Considere dexametasona 10 mg IV cada 12 horas. Si no hay mejoría dentro de las 24 horas o progresión rápida, repita el tocilizumab y aumente la dosis y la frecuencia de dexametasona (20 mg IV cada 6 a 12 horas). Si no mejora dentro de las 24 horas o continúa la progresión rápida, cambie a metilprednisolona 2 mg/kg IV cada 12 horas. Después de 2 dosis de tocilizumab, considere agentes anticitocinas alternativos. ^d No exceda las 3 dosis de tocilizumab en 24 horas, o 4 dosis en total.
Grado 4 Síntomas potencialmente mortales. Requisitos para soporte ventilatorio, hemodiálisis veno-venosa continua (CVVHD). Temperatura de ≥38 °C ^c con: Hipotensión que requiere múltiples vasopresores (excluyendo vasopresina), y/o, Hipoxia que requiere presión positiva (p. ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica), o, Toxicidad en órganos de grado 4 (excluyendo transaminitis).	Administrar tocilizumab 8 mg/kg IV durante 1 hora (sin exceder los 800 mg). Repita tocilizumab cada 8 horas según sea necesario si no responde a fluidos intravenosos hasta 1 litro o al aumento de oxígeno suplementario. Administre dexametasona 20 mg IV cada 6 horas. Después de 2 dosis de tocilizumab, considere agentes anticitocinas alternativos. ^d No exceda las 3 dosis de tocilizumab en 24 horas, o 4 dosis en total. Si no mejora dentro de las 24 horas, considere la metilprednisolona (1-2 g IV, repita cada 24 horas si es necesario; reduzca según esté clínicamente indicado) u otros inmunosupresores (p. ej., otras terapias anti-células T).

^a Basado en el sistema de calificación de la ASTCT 2019 (Lee et. al, 2019), modificado para incluir toxicidad en órganos.

^b Consulte la información de prescripción de tocilizumab para obtener más detalles.

^c Atribuido al SLC. Es posible que la fiebre no siempre esté presente al mismo tiempo que la hipotensión o la hipoxia, ya que puede estar enmascarada por intervenciones como antipiréticos o terapia con anticitocinas (p. ej., tocilizumab o esteroides). La ausencia de fiebre no afecta la decisión para el manejo del SLC. En este caso, el manejo del SLC está impulsado por la hipotensión o la hipoxia y por el síntoma más grave no atribuible a ninguna otra causa.

^d Se pueden considerar los anticuerpos monoclonales dirigidos a las citocinas según la práctica institucional para el SLC que no responde.

^e La cánula nasal de bajo flujo es ≤6 l/min.; cánula nasal de alto flujo es >6 l/min.

^f Continúe con el uso de corticoesteroides hasta que el evento sea de Grado 1 o menos; reducir gradualmente los esteroides si la exposición total a los corticoesteroides supera los 3 días.

^g Clasificación de toxicidad de órganos basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE) versión 5.0.

Toxicidades neurológicas

Monitoree a los pacientes en busca de signos y síntomas de toxicidades neurológicas (ICANS y otras toxicidades neurológicas) (Tabla 2). Descarte otras causas de signos o síntomas neurológicos. Proporcione cuidados intensivos y terapia de apoyo para toxicidades neurológicas graves o potencialmente mortales. Consulte la sección 5.3 para conocer las toxicidades neurológicas no relacionadas con el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunes efectoras (ICANS). Si se sospecha de ICANS, maneje de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 2.

Si se sospecha de SLC concurrente durante el evento de toxicidad neurológica, administre lo siguiente:

- Corticoesteroides de acuerdo con la intervención más agresiva según el SLC y los grados de toxicidad neurológica de las tablas 1 y 2.
- Tocilizumab según el grado del SLC en la Tabla 1.
- Medicamentos anticonvulsivos según la toxicidad neurológica de la Tabla 2.

Tabla 2: Pautas para el manejo de ICANS

Grado de ICANS ^a	Corticoesteroides
Grado 1 Puntuación ICE 7-9 ^b o nivel de conciencia deprimido: despierta espontáneamente.	Considere dexametasona ^c 10 mg IV cada 12 a 24 horas por 2 o 3 días. Considere medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.
Grado 2 Puntuación ICE-3-6 ^b o nivel de conciencia deprimido: despierta con la voz.	Administre dexametasona ^c 10 mg IV cada 12 horas durante 2-3 días, o más para los síntomas persistentes. Considere la posibilidad de reducir gradualmente los esteroides si la exposición total a los corticoesteroides supera los 3 días. Si no mejora después de 24 horas o empeora la toxicidad neurológica, aumente la dosis o frecuencia de dexametasona hasta un máximo de 20 mg IV cada 6 horas. Considere medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.
Grado 3 Puntuación ICE-0-2 ^b (Si la puntuación ICE es 0, pero el paciente puede despertarse [p. ej., está despierto con afasia global] y puede realizar la evaluación) o nivel de conciencia deprimido: se despierta solo con estímulos táctiles, o convulsiones, ya sea: • cualquier convulsión clínica, focal o generalizada, que se resuelve rápidamente, o • convulsiones no convulsivas en EEG que se resuelven con intervención, o aumento de la presión intracraneal (PIC): edema focal/local en la neuroimagen ^d .	Administre dexametasona ^c 10-20 mg IV cada 6 horas. Si no mejora después de 24 horas o empeora la toxicidad neurológica, aumente la dosis de dexametasona ^c hasta al menos 20 mg IV cada 6 horas. O bien, aumente a dosis altas de metilprednisolona (1-2 g/día, repetir cada 24 horas si es necesario; disminuir según lo clínicamente indicado). Considere medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Si se sospecha edema cerebral, considere la hiperventilación y la terapia hiperosmolar. Administre dosis altas de metilprednisolona (1-2 g, repetir cada 24 horas si es necesario; disminuir según lo clínicamente indicado).

Tabla 2: Pautas para el manejo de ICANS (continuación)

Grado de ICANS ^a	Corticoesteroides
Grado 4 Puntuación ICE-0 ^b (El paciente no puede despertarse y no puede realizar la evaluación ICE) o nivel de conciencia deprimido, ya sea: • el paciente no puede despertarse o requiere estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertarse, o • estupor o coma, o convulsiones, ya sea: • convulsiones prolongadas potencialmente mortales (>5 min.), o • convulsiones clínicas o eléctricas repetitivas sin retorno a los valores iniciales entre medio, o hallazgos motores ^e : • debilidad motriz focal profunda como hemiparesia o paraparesia, o aumento de la PIC/edema cerebral, con signos/síntomas tales como: • edema cerebral difuso en la neuroimagen, o • postura de descerebración o decorticación, o • parálisis del sexto par craneal, o • papiledema, o • triada de Cushing	Administre dexametasona ^c 20 mg IV cada 6 horas. Si no mejora después de 24 horas o empeora la toxicidad neurológica, aumente a dosis altas de metilprednisolona (1-2 g/día, repita cada 24 horas si es necesario; reduzca según esté clínicamente indicado). Considere medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Si se sospecha aumento de la PIC/edema cerebral, considere la hiperventilación y la terapia hiperosmolar. Administre dosis altas de metilprednisolona (1-2 g/día, repita cada 24 horas si es necesario; reduzca según esté clínicamente indicado) y considere una consulta con neurología o neurocirugía.

Nota: el grado y el manejo del ICANS están determinados por el evento más grave (puntaje ICE, nivel de conciencia, convulsiones, hallazgos motores, elevación de la PIC/edema cerebral), no atribuible a ninguna otra causa.

^a Criterios 2019 de la ASTCT para clasificar la toxicidad neurológica (Lee et al, 2019).

^b Si el paciente puede despertarse y puede realizar una evaluación de encefalopatía asociada a las células inmunes efectoras (ICE), evalúe lo siguiente: **Orientación** (orientado sobre el año, mes, ciudad, hospital = 4 puntos); **Nombrar** (nombrar 3 objetos, por ejemplo, apuntar al reloj, bolígrafo, botón = 3 puntos); **Seguir órdenes** (p. ej., “muéstreme 2 dedos” o “cierre los ojos y saque la lengua” = 1 punto); **Escritura** (capacidad para escribir una oración estándar = 1 punto); y **Atención** (cuenta hacia atrás de diez en diez, desde 100 = 1 punto). Si el paciente no puede despertarse y no puede realizar la evaluación ICE (ICANS de grado 4) = 0 puntos.

^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. Puede clasificarse de acuerdo con NCI CTCAE v5.0.

^e Los temblores y las mioclonías asociados con las terapias con células inmunes efectoras pueden clasificarse de acuerdo con NCI CTCAE v5.0, pero no influyen en la clasificación del ICANS.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

CARVYKTI es una suspensión celular para infusión intravenosa.

Una dosis única de CARVYKTI contiene una suspensión celular de 0.5-1.0×10⁶ células T viables CAR positivas por kg de peso corporal en una bolsa de infusión hasta un máximo de 1×10⁸ células T viables CAR positivas [consulte Presentación/Almacenamiento y Manipulación (16)].

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Aumento de la mortalidad prematura

En CARTITUDE-4, un ensayo aleatorizado (1:1), controlado, hubo un porcentaje numéricamente mayor de muertes prematuras en pacientes asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento con CARVYKTI en comparación con el grupo de control. Entre los pacientes con muertes ocurridas dentro de los primeros 10 meses desde la aleatorización, una mayor proporción (29/208; 14 %) ocurrió en el grupo de CARVYKTI en comparación con (25/211; 12 %) en el brazo de control [consulte Estudios clínicos (14)]. De las 29 muertes que ocurrieron en el grupo de CARVYKTI dentro de los primeros 10 meses de aleatorización, se produjeron 10 muertes antes de la infusión de CARVYKTI y se produjeron 19 muertes después de la infusión de CARVYKTI. De las 10 muertes que ocurrieron antes de la infusión de CARVYKTI, todas se produjeron debido al progreso de la enfermedad y ninguna se debió a eventos adversos. De las 19 muertes que ocurrieron antes de la infusión de CARVYKTI, 3 se produjeron debido al progreso de la enfermedad y 16 se debieron a eventos adversos. Los eventos adversos más comunes se debieron a infección (n=12).

5.2 Síndrome de liberación de citocinas

Después del tratamiento con CARVYKTI se produjo síndrome de liberación de citocinas (SLC), incluidas reacciones mortales o potencialmente mortales. Entre los pacientes que reciben CARVYKTI por mieloma múltiple con recaída o resistente en los estudios CARTITUDE-1 y CARTITUDE-4 (n=285), el SLC ocurrió en el 84 % (238/285), incluido SLC de \geq Grado 3 (ASTCT 2019) en el 4 % (11/285) de los pacientes. El tiempo medio del inicio del SLC, de cualquier grado, fue de 7 días (rango: 1 a 23 días). El síndrome de liberación de citocinas se resolvió en un 82 % con una duración media de 4 días (rango: 1 a 97 días). Las manifestaciones más comunes de SLC en todos los pacientes combinados (≥ 10 %) incluyeron fiebre (84 %), hipotensión (29 %) y aumento de aspartato aminotransferasa (11 %). Los eventos graves que pueden estar asociados con el SLC incluyen pirexia, linfohistiocitosis hemofagocítica, insuficiencia respiratoria, coagulación intravascular diseminada, síndrome de fuga capilar y taquicardia supraventricular y ventricular [consulte *Reacciones adversas* (6.1)].

El síndrome de liberación de citocinas ocurrió en el 78 % de los pacientes en CARTITUDE-4 (3 % de grado 3 a 4) y en el 95 % de los pacientes en CARTITUDE-1 (4 % de grado 3 a 4).

Identifique el SLC basado en la presentación clínica. Evalúe y trate otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión. Se ha informado que el SLC está asociado con hallazgos de HLH/MAS, y la fisiología de los síndromes puede superponerse. HLH/MAS es una afección potencialmente mortal. En pacientes con síntomas progresivos de SLC o SLC refractario a pesar del tratamiento, evalúe la evidencia de HLH/MAS. Consulte la sección 5.4 *Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH)/ Síndrome de activación macrofágica (MAS)*.

Asegúrese de que haya un mínimo de dos dosis de tocilizumab disponibles antes de la infusión de CARVYKTI.

De los 285 pacientes que recibieron CARVYKTI en ensayos clínicos, el 53 % (150/285) de los pacientes recibieron tocilizumab; 35 % (100/285) recibió una sola dosis, mientras que el 18 % (50/285) recibió más de 1 dosis de tocilizumab. En total, el 14 % (39/285) de los pacientes recibieron al menos una dosis de corticoesteroides para el tratamiento del SLC.

Monitoree a los pacientes al menos diariamente durante 10 días después de la infusión de CARVYKTI en un centro de atención médica certificado para REMS para detectar signos y síntomas de SLC. Controle a los pacientes en busca de signos o síntomas de SLC durante al menos 4 semanas después de la infusión. Al primer signo de SLC, instituya inmediatamente el tratamiento con atención de apoyo, tocilizumab o tocilizumab y corticoesteroides, como se indica en la Tabla 1 [consulte *Posología y forma de administración* (2.3)].

Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata si se presentan signos o síntomas de SLC en cualquier momento [consulte *Información de orientación para el paciente* (17)].

5.3 Toxicidades neurológicas

Se produjeron toxicidades neurológicas, que pueden ser graves, potencialmente mortales o mortales, después del tratamiento con CARVYKTI. Las toxicidades neurológicas incluyeron ICANS, toxicidad neurológica con signos y síntomas de parkinsonismo, SGB, mielitis inmunomediada, neuropatías periféricas y parálisis de nervios craneales. Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de estas toxicidades neurológicas y sobre la naturaleza tardía del inicio de algunas de estas toxicidades. Indíqueles que busquen atención médica inmediata para una evaluación y manejo adicionales si se presentan signos o síntomas de cualquiera de estas toxicidades neurológicas en cualquier momento [consulte *Información de orientación para el paciente* (17)].

Entre los pacientes que reciben CARVYKTI en los estudios CARTITUDE-1 y CARTITUDE-4 para mieloma múltiple con recaída o resistente, ocurrieron una o más toxicidades neurológicas en el 24 % (69/285), incluidos casos de \geq Grado 3 en el 7 % (19/285) de los pacientes. El tiempo medio del inicio fue de 10 días (rango: 1 a 101) con 63/69 (91 %) casos que se desarrollan a los 30 días. Las toxicidades neurológicas se resolvieron en un 72 % (50/69) de pacientes con una mediana de duración hasta la resolución de 23 días (rango: 1 a 544). De los pacientes que desarrollan neurotoxicidad, el 96 % (66/69) también desarrolló SLC. Los subtipos de toxicidades neurológicas incluyeron ICANS en el 13 %, neuropatía periférica en el 7 %, parálisis del nervio craneal en el 7 %, parkinsonismo en el 3 %, y mielitis inmunomediada en el 0.4 % de los pacientes [consulte *Reacciones adversas* (6.1)].

Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunes efectoras (ICANS)

Los pacientes que reciben CARVYKTI pueden experimentar ICANS mortal o potencialmente mortal después del tratamiento con CARVYKTI, incluso antes del inicio del SLC, simultáneamente con el SLC, después de la resolución del SLC o en ausencia del SLC.

Entre los pacientes que recibieron CARVYKTI en los estudios CARTITUDE-1 y CARTITUDE-4, se produjo ICANS en el 13 % (36/285), incluido Grado ≥ 3 en el 2 % (6/285) de los pacientes. El tiempo medio del inicio del ICANS fue de 8 días (rango: 1 a 28 días). El ICANS se resolvió en 30 de 36 (83 %) pacientes con una mediana de tiempo hasta la resolución de 3 días (rango: 1 a 143 días). La mediana de duración de ICANS fue de 6 días (rango: 1 a 1229 días) en todos los pacientes, incluidos aquellos con eventos neurológicos en curso en el momento de la muerte o con datos cortados. De pacientes con ICANS 97 % (35/36) tenía SLC. El inicio del ICANS ocurrió durante el SLC en el 69 % de los pacientes, antes y después del inicio del SLC en el 14 % de los pacientes, respectivamente.

El síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunes efectoras se produjo en el 7 % de los pacientes en CARTITUDE-4 (0.5 % Grado 3) y en el 23 % de los pacientes en CARTITUDE-1 (3 % Grado 3).

El ≥ 2 % de las manifestaciones más frecuentes de ICANS incluyeron encefalopatía (12 %), afasia (4 %), dolor de cabeza (3 %), disfunción motora (3 %), ataxia (2 %) y trastorno del sueño (2 %) [consulte *Reacciones adversas* (6.1)].

Monitoree a los pacientes al menos diariamente durante 10 días después de la infusión de CARVYKTI en el centro de atención médica certificado para REMS para detectar signos y síntomas de ICANS. Descarte otras causas de síntomas de ICANS. Controle a los pacientes en busca de signos o síntomas de ICANS durante al menos 4 semanas después de la infusión y trate oportunamente. La toxicidad neurológica debe manejarse con atención de apoyo o corticoesteroides según sea necesario [consulte *Posología y forma de administración* (2.3)].

Parkinsonismo

En ensayos clínicos de CARVYKTI se ha informado toxicidad neurológica con parkinsonismo.

Entre los pacientes que recibieron CARVYKTI en los estudios CARTITUDE-1 y CARTITUDE-4, se produjo parkinsonismo en el 3 % (8/285), incluido Grado ≥ 3 en el 2 % (5/285) de los pacientes. El tiempo medio del inicio del parkinsonismo fue de 56 días (rango: 14 a 914 días). El parkinsonismo se resolvió en 1 de 8 (13 %) pacientes con una mediana de tiempo hasta la resolución de 523 días. La mediana de duración del parkinsonismo fue de 243.5 días (rango: 62 a 720 días) en todos los pacientes, incluidos aquellos con eventos neurológicos en curso en el momento de la muerte o con datos cortados. El inicio del parkinsonismo se produjo después del SLC en todos los pacientes y después de ICANS en 6 pacientes.

El parkinsonismo ocurrió en el 1 % de los pacientes en CARTITUDE-4 (sin grado 3 a 4) y en el 6 % de los pacientes en CARTITUDE-1 (4 % de grado 3 a 4).

Las manifestaciones del parkinsonismo incluyeron trastornos del movimiento, deterioro cognitivo y cambios de personalidad [consulte *Reacciones adversas* (6.1)].

Monitoree a los pacientes en busca de signos y síntomas de parkinsonismo que puedan retrasarse y manejarse con medidas de atención de apoyo. Existe información limitada sobre la eficacia de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson para la mejora o resolución de los síntomas de parkinsonismo después del tratamiento con CARVYKTI.

Síndrome de Guillain-Barré

Se produjo un desenlace fatal después del SGB luego del tratamiento con CARVYKTI a pesar del tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas. Los síntomas informados incluyen los compatibles con la variante Miller-Fisher del SGB, encefalopatía, debilidad motora, alteraciones del habla y polirradiculoneuritis.

Monitoreo del SGB. Evalúe a los pacientes que presentan neuropatía periférica por SGB. Considere el tratamiento del SGB con medidas de atención de apoyo y junto con inmunoglobulinas y plasmáferesis, según la gravedad de SGB.

Mielitis inmunomediada

La mielitis de grado 3 ocurrió 25 días después del tratamiento con CARVYKTI en CARTITUDE-4 en un paciente que recibió CARVYKTI como terapia posterior. Los síntomas informados incluyeron hipoestesia de las extremidades inferiores y la parte inferior del abdomen con alteración del control de esfínteres. Los síntomas mejoraron con el uso de corticoides e inmunoglobulina intravenosa. La mielitis estaba en curso en el momento de la muerte por otra causa [consulte *Reacciones adversas* (6.1)].

Neuropatía periférica

Se produjo neuropatía periférica después del tratamiento con CARVYKTI.

Entre los pacientes que recibieron CARVYKTI en los estudios CARTITUDE-1 y CARTITUDE-4, se produjo neuropatía periférica en el 7 % (21/285), incluido Grado ≥ 3 en el 1 % (3/285) de los pacientes. El tiempo medio del inicio de la neuropatía periférica fue de 57 días (rango: 1 a 914 días). La neuropatía periférica se resolvió en 11 de 21 (52 %) pacientes con una mediana de tiempo hasta la resolución de 58 días (rango: 1 a 215 días). La duración media del inicio de la neuropatía periférica fue de 149.5 días (rango: 1 a 692 días) en todos los pacientes, incluidos aquellos con eventos neurológicos en curso en el momento de la muerte o con datos cortados [consulte *Reacciones adversas* (6.1)].

Las neuropatías periféricas ocurrieron en el 7 % de los pacientes en CARTITUDE-4 (0.5 % grado 3 a 4) y en el 7 % de los pacientes en CARTITUDE-1 (2 % de grado 3 a 4).

Monitoree a los pacientes en busca de signos y síntomas de neuropatías periféricas. Los pacientes que experimentan neuropatía periférica también pueden experimentar parálisis de nervios craneales o SGB.

Parálisis de los nervios craneales

Se produjeron parálisis de los nervios craneales después del tratamiento con CARVYKTI.

Entre los pacientes que recibieron CARVYKTI en los estudios CARTITUDE-1 y CARTITUDE-4, se produjo parálisis de los nervios craneales en el 7 % (19/285), incluido Grado ≥ 3 en el 1 % (1/285) de los pacientes. El tiempo medio del inicio de las parálisis nerviosas craneales fue de 21 días (rango: 17 a 101 días). La parálisis de los nervios craneales se resolvió en 17 de 19 (89 %) pacientes con una mediana de tiempo hasta la resolución de 66 días (rango: 1 a 209 días). La duración media de las parálisis nerviosas craneales fue de 70 días (rango: 1 a 262 días) en todos los pacientes, incluidos aquellos con eventos neurológicos en curso en el momento de la muerte o con datos cortados [consulte *Reacciones adversas* (6.1)].

Las parálisis de los nervios craneales ocurrieron en el 9 % de los pacientes en CARTITUDE-4 (1 % grado 3 a 4) y en el 3 % de los pacientes en CARTITUDE-1 (1 % de grado 3 a 4).

El nervio craneal más frecuentemente afectado fue el VII nervio craneal. Además, se informó que los nervios craneales III, V y VI estaban afectados.

Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de parálisis de los nervios craneales. Considere el manejo con corticosteroides sistémicos, dependiendo de la gravedad y progresión de los signos y síntomas.

5.4 Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH)/Síndrome de activación macrofágica (MAS)

Entre los pacientes que recibieron CARVYKTI en los estudios CARTITUDE-1 y CARTITUDE-4, se produjo HLH/MAS en el 1 % (3/285) de los pacientes. Todos los eventos de HLH/MAS comenzaron dentro de los 99 días posteriores a la recepción de CARVYKTI, con una mediana de inicio de 10 días (rango: 8 a 99 días) y todos ocurrieron en el contexto de SLC en curso o que empeoraba. Las manifestaciones de HLH/MAS incluyeron hiperferritinemia, hipotensión, hipoxia con daño alveolar difuso, coagulopatía y hemorragia, citopenia y disfunción multiorgánica, incluida disfunción renal e insuficiencia respiratoria.

Los pacientes que desarrollan HLH/MAS tienen un mayor riesgo de sangrado grave. Monitoree los parámetros hematológicos en pacientes con HLH/MAS y transfundir según las pautas institucionales. Se produjeron casos fatales de HLH/MAS después del tratamiento con CARVYKTI [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

La HLH es una afección potencialmente mortal con una alta tasa de mortalidad si no se reconoce y trata a tiempo. El tratamiento para la HLH/MAS debe administrarse según los estándares institucionales.

5.5 CARVYKTI REMS

Debido al riesgo de SLC y de toxicidades neurológicas, CARVYKTI está disponible solo a través de un programa restringido bajo una Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS) llamada CARVYKTI REMS [consulte el *Recuadro de advertencias, Advertencias y precauciones (5.2, 5.3)*]. Los componentes necesarios del programa CARVYKTI REMS son los siguientes:

- Los establecimientos de salud que dispensan y administran CARVYKTI deben estar registrados y cumplir con los requisitos del programa REMS.
- Los centros de atención médica certificados deben tener acceso inmediato a tocilizumab en el lugar.
- Asegúrese de que haya un mínimo de 2 dosis de tocilizumab disponibles para cada paciente para infusión dentro de las 2 horas posteriores a la infusión de CARVYKTI, si es necesario para el tratamiento del SLC.

Hay más información disponible en www.carvyktirems.com o llamando al 1-844-672-0067.

5.6 Citopenias prolongadas y recurrentes

Los pacientes pueden presentar citopenias prolongadas y recurrentes después de la quimioterapia con linfodepleción y la infusión de CARVYKTI.

Entre los pacientes que recibieron CARVYKTI en los estudios CARTITUDE-1 y CARTITUDE-4, se produjeron citopenias de grado 3 o superior que no se resolvieron el día 30 después de la infusión de CARVYKTI en el 62 % (176/285) de los pacientes e incluyó trombocitopenia 33 % (94/285), neutropenia 27 % (76/285), linfopenia 24 % (67/285) y anemia 2 % (6/285). Después del día 60 luego de la infusión de CARVYKTI, el 22 %, el 20 %, el 5 % y el 6 % de los pacientes tuvieron una recurrencia de linfopenia, neutropenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 o 4, respectivamente, después de la recuperación inicial de su citopenia de grado 3 o 4. El 77 % (219/285) de los pacientes tuvieron una, dos o tres o más recurrencias de citopenias de grado 3 o 4 después de la recuperación inicial de citopenias de grado 3 o 4. Dieciséis y 25 pacientes tenían neutropenia y trombocitopenia de grado 3 o 4, respectivamente, en el momento de la muerte [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

Monitoree los recuentos sanguíneos antes y después de la infusión de CARVYKTI. Maneje las citopenias con factores de crecimiento y soporte de transfusión de hemoderivados de acuerdo con las pautas institucionales locales.

5.7 Infecciones

No se debe administrar CARVYKTI a pacientes con infección activa o trastornos inflamatorios. Se produjeron infecciones graves, mortales o potencialmente mortales en pacientes después de la infusión de CARVYKTI.

Entre los pacientes que recibieron CARVYKTI en los estudios CARTITUDE-1 y CARTITUDE-4, se produjeron infecciones en el 57 % (163/285), incluido Grado ≥ 3 en el 24 % (69/285) de los pacientes. Se produjeron infecciones de grado 3 o 4 con un patógeno no especificado en el 12 %, infecciones virales en el 6 %, infecciones bacterianas en el 5 %, e infecciones fúngicas en 1 % de los pacientes. En general, el 5 % (13/285) de los pacientes tenían infecciones de Grado 5, de las cuales el 2.5 % se debían a COVID-19. Los pacientes tratados con CARVYKTI tuvieron una mayor tasa de infecciones mortales por COVID-19 en comparación con el grupo de tratamiento estándar [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

Controle a los pacientes en busca de signos y síntomas de infección antes y después de la infusión de CARVYKTI y trátelos adecuadamente. Administre profiláctico, preventivo o antimicrobianos terapéuticos de acuerdo con las pautas institucionales estándar. Se observó neutropenia febril en el 5 % de los pacientes después de la infusión de CARVYKTI y puede ser concurrente con SLC. En caso de

neutropenia febril, evalúe si hay infección y manéjela con antibióticos de amplio espectro, líquidos y otros cuidados de apoyo, según lo indicado médicamente.

Asesore a los pacientes sobre la importancia de las medidas de prevención. Siga los lineamientos institucionales para la vacunación y manejo de pacientes inmunocomprometidos con COVID-19.

Reactivación viral

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que en algunos casos resulta en hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte, puede ocurrir en pacientes con hipogammaglobulinemia.

Realice pruebas de detección de citomegalovirus (CMV), VHB, virus de la hepatitis C (VHC) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o cualquier otro agente infeccioso si está clínicamente indicado de acuerdo con las pautas clínicas antes de la recolección de células para la fabricación.

Considere la terapia antiviral para prevenir la reactivación viral según las pautas institucionales locales/práctica clínica.

5.8 Hipogammaglobulinemia

Puede ocurrir hipogammaglobulinemia en pacientes que reciben tratamiento con CARVYKTI.

Entre los pacientes que recibieron CARVYKTI en los estudios CARTITUDE-1 y CARTITUDE-4, se informó un evento adverso de hipogammaglobulinemia en el 36 % (102/285) de los pacientes; los niveles de IgG de laboratorio cayeron por debajo de 500 mg/dl después de la infusión en el 93 % (265/285) de los pacientes. La hipogammaglobulinemia ya sea como una reacción adversa o un nivel de IgG de laboratorio por debajo de los 500 mg/dl, después de la infusión ocurrió en el 94 % (267/285) de los pacientes tratados. El 56 % (161/285) de los pacientes recibieron inmunoglobulina intravenosa (IGIV) después de CARVYKTI por una reacción adversa o profilaxis [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

Monitoree los niveles de inmunoglobulina después del tratamiento con CARVYKTI y administre <400 mg/dl de IGIV para la IgG. Administre según las pautas institucionales locales, incluidas las precauciones contra infecciones y la profilaxis antibiótica o antiviral.

Uso de vacunas atenuadas

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas atenuadas durante o después del tratamiento con CARVYKTI. No se recomienda la vacunación con vacunas atenuadas durante al menos 6 semanas antes del inicio de la quimioterapia de eliminación de linfocitos, durante el tratamiento con CARVYKTI y hasta la recuperación inmunitaria después del tratamiento con CARVYKTI.

5.9 Reacciones de hipersensibilidad

Se produjeron reacciones de hipersensibilidad después del tratamiento con CARVYKTI.

Entre los pacientes que recibieron CARVYKTI en los estudios CARTITUDE-1 y CARTITUDE-4, se produjeron reacciones de hipersensibilidad en el 5 % (13/285), todos los cuales fueron \leq Grado 2. Las manifestaciones de reacciones de hipersensibilidad incluyeron enrojecimiento, malestar torácico, taquicardia, sibilancias, temblor, sensación de ardor, dolor en el pecho no cardíaco y pirexia.

Las reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, pueden deberse al dimetilsulfóxido (DMSO) de CARVYKTI. Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes durante 2 horas después de la infusión para detectar signos y síntomas de reacción grave. Trate con prontitud y maneje a los pacientes apropiadamente de acuerdo con la gravedad de la reacción de hipersensibilidad.

5.10 Neoplasias malignas secundarias

Los pacientes tratados con CARVYKTI pueden desarrollar neoplasias malignas secundarias.

Entre los pacientes que recibieron CARVYKTI en los estudios CARTITUDE-1 y CARTITUDE-4, las neoplasias mieloides ocurrieron en el 5 % (13/285) de los pacientes (9 casos de leucemia mieloide aguda y 1 caso de síndrome mielodisplásico seguido de leucemia mieloide aguda). El tiempo medio del inicio de neoplasias mieloides fue de 447 días (rango: 56 a 870 días) después del tratamiento con CARVYKTI. Diez de estos 13 pacientes murieron tras el desarrollo de neoplasias mieloides; 2 de los 13 casos de neoplasia mieloide ocurrieron después del inicio de una terapia antimieloma posterior. También se han notificado casos de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda en el entorno posterior a la comercialización.

Se han producido neoplasias malignas de células T después del tratamiento de neoplasias malignas hematológicas con inmunoterapias de células T autólogas modificadas genéticamente dirigidas por BCMA y CD19, incluido CARVYKTI. Las neoplasias malignas de células T maduras, incluidos los tumores CAR positivos, pueden presentarse tan pronto como semanas después de las infusiones y pueden incluir resultados fatales [consulte el *Recuadro de advertencias, Reacciones adversas (6.1, 6.3), Información de orientación para el paciente (17)*].

Realice controles de por vida para detectar neoplasias malignas secundarias. En caso de que ocurra una neoplasia maligna secundaria, comuníquese con Janssen Biotech, Inc. al 1-800-526-7736 para informar y obtener instrucciones sobre la recolección de muestras de pacientes.

5.11 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria

Debido al potencial de eventos neurológicos, que incluyen alteración del estado mental, convulsiones, deterioro neurocognitivo o neuropatía, los pacientes que reciben CARVYKTI corren el riesgo de alteración o disminución de la conciencia o coordinación en las 8 semanas posteriores a la infusión de CARVYKTI. Aconseje

a los pacientes que se abstengan de conducir y participar en ocupaciones o actividades peligrosas, como operar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa durante este período inicial, y en el caso de una nueva aparición de cualquier toxicidad neurológica.

6 REACCIONES ADVERSAS

En otras partes del prospecto del producto también se describen las siguientes reacciones adversas de importancia clínica:

- Aumento de la mortalidad prematura [consulte Advertencias y precauciones (5.1), Estudios clínicos (14)].
- Síndrome de liberación de citocinas [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].
- Toxicidades neurológicas [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].
- Linfocitosis hemofagocítica (HLH)/Síndrome de activación macrofágica (MAS) [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].
- Citopenias prolongadas y recurrentes [consulte Advertencias y precauciones (5.6)].
- Infecciones [consulte Advertencias y precauciones (5.7)].
- Hipogammaglobulinemia [consulte Advertencias y precauciones (5.8)].
- Reacciones de hipersensibilidad [consulte Advertencias y precauciones (5.9)].
- Neoplasias malignas secundarias [consulte Advertencias y precauciones (5.10)].

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse en forma directa con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos de seguridad descritos en la sección ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES reflejan la exposición a CARVYKTI en 285 pacientes con mieloma múltiple con recaída o resistente al tratamiento: un estudio abierto, aleatorizado con 188 pacientes en CARTITUDE-4 y un estudio abierto de un solo grupo con 97 pacientes en CARTITUDE-1.

CARTITUDE-4

La seguridad de CARVYKTI se evaluó en CARTITUDE-4, un estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado, en el que los pacientes con mieloma múltiple con recaída o resistente al tratamiento con lenalidomida recibieron CARVYKTI cumpliendo con las especificaciones del producto (n=188) o terapia estándar (n=211) [consulte Estudios clínicos (14)]. Se excluyeron del ensayo los pacientes con antecedentes activos o previos de afectación del sistema nervioso central, los pacientes que presentan signos clínicos de afectación meníngea de mieloma múltiple y los pacientes con antecedentes de enfermedad de Parkinson u otro trastorno neurodegenerativo. Los pacientes recibieron CARVYKTI en una dosis mediana de 0.71x10⁶ células T viables CAR positivas por kg (rango: 0.41 a 1.08x10⁶ células/kg). La media de edad de los 188 participantes fue de 62 años (rango: 27 a 78 años); el 40 % tenía 65 años o más y el 57 % eran hombres; el 76 % eran blancos, el 9 % eran hispanos o latinos, el 8 % eran asiáticos y el 3 % eran negros.

El estado de rendimiento del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) en sus valores iniciales fueron 0 en el 56 %, 1 en 44 %. Para obtener detalles sobre la población del estudio, consulte Estudios clínicos (14).

Las reacciones adversas no de laboratorio más comunes (≥20 %) fueron pirexia, SLC, hipogammaglobulinemia, dolor musculoesquelético, fatiga, diarrea, infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, hipotensión y náuseas.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 34 % de los pacientes. Las reacciones adversas graves no realizadas en laboratorio más comunes (≥5 %) fueron neumonía (9 %), infección viral (6 %), SLC (6 %), y parálisis de nervios craneales (5 %).

La Tabla 3 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 10 % de los pacientes tratados con CARVYKTI.

Tabla 3: Reacciones adversas observadas en al menos el 10 % de los pacientes tratados con CARVYKTI (n=188) y terapia estándar (n=208) en CARTITUDE-4

Clase de sistema de órganos (SOC) Término preferido	CARVYKTI N=188		Terapia estándar N=208	
	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Trastornos gastrointestinales	-	-	-	-
Diarrea ^a	27	3	27	2
Náuseas	20	0	18	1
Estreñimiento	10	0	21	1
Trastornos generales yafecciones en el lugar de administración	-	-	-	-
Pirexia	79	5	16	1
Fatiga ^b	28	3	50	3
Edema ^c	11	1	20	1
Dolor ^d	10	1	14	<1
Trastornos del sistema inmunitario	-	-	-	-
Hipogammaglobulinemia ^e	94	9	72	<1
Síndrome de liberación de citocinas	78	3	<1	0

Tabla 3: Reacciones adversas observadas en al menos el 10 % de los pacientes tratados con CARVYKTI (n=188) y terapia estándar (n=208) en CARTITUDE-4 (continuación)

Clase de sistema de órganos (SOC) Término preferido	CARVYKTI N=188		Terapia estándar N=208	
	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Infecciones e infestaciones	-	-	-	-
Infección en el tracto respiratorio superior ^f	25	1	40	5
Infección viral ^g	23	4	31	6
Infección bacteriana ^h	15	6	17	4
Neumonía ⁱ	14	9	18	11
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	-	-	-	-
Falta de apetito	10	0	5	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	-	-	-	-
Dolor musculoesquelético ^j	34	2	47	4
Trastornos del sistema nervioso	-	-	-	-
Dolor de cabeza ^k	23	0	13	0
Encefalopatía ^l	11	2	4	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	-	-	-	-
Tos ^m	15	0	18	0
Hipoxia	12	3	1	1
Trastornos vasculares	-	-	-	-
Hipotensión ⁿ	23	4	3	0

Las reacciones adversas se notifican utilizando MedDRA versión 25.0

- ^a Diarrea incluye colitis y diarrea.
- ^b Fatiga incluye astenia, fatiga y malestar.
- ^c Edema incluye edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema periférico, edema periorbitario, inflamación periférica, edema pulmonar y edema escrotal.
- ^d Dolor incluye malestar anorrectal, dolor en el sitio del catéter, dolor en el flanco, dolor inflamatorio, dolor, dolor en la mandíbula, dolor de la piel, dolor pélvico, rinalgia y dolor en el sacro.
- ^e Hipogammaglobulinemia incluye sujetos con eventos adversos de hipogammaglobulinemia o niveles de IgG de laboratorio que cayeron por debajo de los 500 mg/dl después de la perfusión de CARVYKTI o la terapia estándar.
- ^f Infección del tracto respiratorio superior incluye bronquitis, congestión nasal, nasofaringitis, faringitis, infección en el tracto respiratorio, rinitis, rinorrea, infección por rinovirus, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior y faringitis viral.
- ^g Infección viral incluye infección por adenovirus, COVID-19 asintomático, COVID-19, infección por citomegalovirus, reactivación de la infección por citomegalovirus, viremia por citomegalovirus, reactivación de la hepatitis B, reactivación del herpes simple, infección por el virus del herpes, herpes zóster, infección por el virus del herpes humano 6, influenza, linfadenitis viral, infección por metapneumovirus, infección por el virus de la parainfluenza, infección por parvovirus B19, infección por parvovirus, infección por virus respiratorio sincitial, infección viral del tracto respiratorio e infección por rotavirus.
- ^h Infección bacteriana incluye infección por Bordetella, bronquitis bacteriana, infección por Campylobacter, infección en el sitio del catéter, celulitis, chalazión, infección por Citrobacter, colitis por Clostridium difficile, infección relacionada con el dispositivo, gingivitis, pericondritis, pielonefritis aguda, salmonelosis, infección de la piel, infección estafilocócica, sobreinfección bacteriana, infección del sitio de acceso vascular e infección del dispositivo vascular.
- ⁱ Neumonía incluye neumonía por COVID-19, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía por metapneumovirus, neumonía, neumonía moraxella, neumonía pseudomonal y neumonía estreptocócica.
- ^j Dolor musculoesquelético incluye artralgia, dolor de espalda, dolor de huesos, dolor de pecho musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor en el pecho no cardíaco, osteoartritis, dolor en las extremidades, fascitis plantar, síndrome del manguito rotador, dolor espinal y tendinitis.
- ^k Dolor de cabeza incluye dolor de cabeza y cefalea tensional.
- ^l Encefalopatía incluye amnesia, bradifrenia, estado de confusión, depresión del nivel de conciencia, alteración de la atención, síndrome de neurotoxicidad asociado a las células inmunes efectoras, letargo y deterioro psicomotriz.
- ^m Tos incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.
- ⁿ Hipotensión incluye hipotensión e hipotensión ortostática.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes que ocurrieron en menos del 10 % de los pacientes tratados con CARVYKTI incluyen las siguientes:

- *Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:* coagulopatía^a (5 %), neutropenia febril (2 %), linfocitosis (2 %),
- *Trastornos cardíacos:* taquicardia^b (5 %), arritmias cardíacas^c (3 %)
- *Trastornos gastrointestinales:* dolor abdominal^d (6 %), vómitos (5 %)

- **Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración:** escalofríos (6 %)
- **Trastornos del sistema inmunitario:** HLH (1 %)
- **Infecciones e infestaciones:** gastroenteritis^a (7 %), sepsis^f (9 %), infección del tracto urinario^g (5 %), infección fúngica^h (3 %)
- **Investigaciones:** Aumento de la proteína C reactiva (6 %)
- **Trastornos nutricionales y del metabolismo:** hipofosfatemia (10 %), hipoferritinemia (7 %)
- **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos):** Neoplasias hematológicasⁱ (3 %)
- **Trastornos del sistema nervioso:** mareos^j (9 %), parálisis de nervios craneales^k (9 %), disfunción motora^l (9 %), neuropatía periférica^m (7 %), trastorno del sueñoⁿ (6 %), temblor (4 %), afasia^o (3 %), ataxia^p (3 %)
- **Trastornos psiquiátricos:** delirio^q (2 %) cambios de personalidad^r (2 %)
- **Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal^s (5 %)
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:** disnea^t (10 %)
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** sarpullido^u (7 %)
- **Trastornos vasculares:** hemorragia^v (9 %), hipertensión (7 %), trombosis^w (3 %), síndrome de fuga capilar (1 %)

^a Coagulopatía incluye disminución del fibrinógeno en sangre, prueba de coagulación anormal, coagulopatía, coagulación intravascular diseminada e hipofibrinogenemia.

^b Taquicardia incluye taquicardia y taquicardia sinusal.

^c Arritmias cardíacas incluyen la fibrilación auricular y el bloqueo auriculoventricular de segundo grado.

^d Dolor abdominal incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dispepsia.

^e Gastroenteritis incluye enterocolitis viral, infección por enterovirus, gastroenteritis, gastroenteritis por rotavirus, gastroenteritis salmonella, infección gastrointestinal e infección del intestino grueso.

^f Sepsis incluye bacteriemia, sepsis por Candida, bacteriemia relacionada con dispositivos, bacteriemia por enterococos, sepsis por Hemophilus, sepsis neutropénica, sepsis por pseudomonas, sepsis, shock séptico, bacteriemia por estafilococos, candida sistémica y urosepsis.

^g Infección del tracto urinario incluye cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia e infección del tracto urinario.

^h Infección por hongos incluye infección por Candida, candidiasis oral, infección fúngica en la lengua y candidiasis vulvovaginal.

ⁱ Neoplasias malignas hematológicas incluyen el síndrome mielodisplásico, la leucemia mieloide aguda y el linfoma de células T. Incidencia basada en la fecha de corte del 1 de noviembre de 2022 (mediana de seguimiento de 115.9 meses).

^j Mareos incluye mareos, mareos posturales, presíncope, síncope y vértigo.

^k Parálisis de los nervios craneales incluye parálisis facial, paresia facial, parálisis del tercer nervio y parálisis trigeminal.

^l Disfunción motora incluye bradicinesia, coordinación anormal, disgrafia, trastorno extrapiramidal, micrografía, espasmos musculares, debilidad muscular y parkinsonismo.

^m Neuropatía periférica incluye neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía.

ⁿ Trastorno del sueño incluye insomnio, trastorno del sueño y somnolencia.

^o Afasia incluye afasia y disartria.

^p Ataxia incluye ataxia, trastorno del equilibrio, dismetría y alteración de la marcha.

^q Delirio incluye agitación, desorientación y alucinaciones.

^r Cambios de personalidad incluyen cambios de personalidad y expresión facial reducida.

^s Fallo renal incluye lesión renal aguda, aumento de creatinina en sangre, enfermedad renal crónica, deterioro renal e insuficiencia renal.

^t Disnea incluye disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria, taquipnea y sibilancia.

^u Erupción incluye dermatitis psoriasiforme, erupción farmacológica, eritema, pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda, sarpullido cutáneo, sarpullido eritematoso, erupción maculopapular, erupción papular y urticaria.

^v Hemorragia incluye hemorragia en el sitio del catéter, hemorragia conjuntival, contusión, epistaxis, hematemesis, hematoma y hematuria.

^w Trombosis incluye trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa de una extremidad.

Anormalidades de análisis de laboratorio

La Tabla 4 presenta las anomalías de análisis de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes según los datos de laboratorio, que ocurren en al menos el 10 % de los pacientes.

Tabla 4: Anomalías de análisis de laboratorio de Grado 3 o 4 en al menos el 10 % de los pacientes tratados con CARVYKTI (n=188) y terapia estándar (n=208) en CARTITUD-4

Anormalidades de laboratorio	CARVYKTI (n=188) Grado 3 o 4 (%)	Terapia estándar (n=208) Grado 3 o 4 (%)
Disminución del recuento de linfocitos	99	62
Disminución del recuento de neutrófilos	95	88

Tabla 4: Anomalías de análisis de laboratorio de Grado 3 o 4 en al menos el 10 % de los pacientes tratados con CARVYKTI (n=188) y terapia estándar (n=208) en CARTITUD-4 (continuación)

	CARVYKTI (n=188) Grado 3 o 4 (%)	Terapia estándar (n=208) Grado 3 o 4 (%)
Anormalidades de laboratorio		
Disminución de glóbulos blancos	94	69
Disminución del recuento de plaquetas	47	20
Disminución de la hemoglobina	34	17

Anormalidades de análisis de laboratorio calificadas utilizando los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del NCI, versión 5.0. Las anomalías de análisis de laboratorio se ordenan por frecuencia decreciente en la columna Grado.

Otras anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 clínicamente importantes (según datos de laboratorio) que ocurrieron en menos del 10 % de los pacientes tratados con CARVYKTI incluyen disminución del fibrinógeno, aumento de la gamma glutamil transferasa, hipopotasemia, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de hipoalbuminemia, hiponatremia, hipertrigliceridemia, hipomagnesemia, hipocalcemia y bilirrubina en sangre.

CARTITUDE-1

Los datos de seguridad descritos en esta sección reflejan la exposición de 97 pacientes adultos con mieloma múltiple recurrente o resistente en el estudio CARTITUDE-1 (cohorte de EE. UU.) a CARVYKTI e incluye 17 pacientes (18 %) con fallas de elaboración porque recibieron CARVYKTI que no cumplía con las especificaciones de liberación del producto o porque no había datos suficientes para confirmar las especificaciones de liberación del producto para CARVYKTI. Los pacientes recibieron CARVYKTI en un rango de dosis de 0.51 a 0.95x10⁶ células T viables CAR positivas por kg de peso corporal [consulte Estudios clínicos (14)]. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de enfermedad del sistema nervioso central (como convulsiones o isquemia cerebrovascular) o que requerían tratamiento continuo con inmunosupresión crónica. La mediana de duración del seguimiento fue de 18 meses. La mediana de edad de la población del estudio fue de 61 años (rango: 43 a 78 años); el 36 % tenía 65 años o más y el 59 % eran hombres. El estado de rendimiento del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) en sus valores iniciales fueron 0 en el 40 %, 1 en el 56 %, y 2 en el 4 % de pacientes. Tres de los pacientes tratados con CARVYKTI tuvieron una depuración de creatinina de <45 ml/min. en los valores iniciales. Para obtener detalles sobre la población del estudio, consulte Estudios clínicos (14).

Las reacciones adversas de grado 3 o superior más comunes (mayor o igual al 10 %) que no fueron de laboratorio fueron infecciones por patógenos no especificados (19 %), neumonía (10 %), neoplasia maligna hematológica (10 %) e hipotensión (10 %).

Las reacciones adversas no relacionadas con el laboratorio más frecuentes (incidencia mayor o igual al 20 %) incluyeron pirexia, SLC, hipogammaglobulinemia, hipotensión, dolor musculoesquelético, fatiga, infecciones de patógenos no especificados, tos, escalofríos, diarrea, náuseas, encefalopatía, disminución del apetito, infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, taquicardia, mareos, disnea, edema, infecciones virales, coagulopatía, estreñimiento y vómitos.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 55 % de los pacientes. Las reacciones adversas graves no relacionadas con laboratorio más frecuentes (mayor o igual al 5 %) incluyeron SLC (21 %), sepsis (7 %), encefalopatía (10 %) y neumonía (8 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 9 % de los pacientes.

La Tabla 5 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 10 % de los pacientes tratados con CARVYKTI.

Tabla 5: Reacciones adversas observadas en al menos el 10 % de los pacientes tratados con CARVYKTI en CARTITUDE-1 (n=97)

Clase de sistema de órganos (SOC) Término preferido	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	-	-
Coagulopatía ^a	22	2
Neutropenia febril	10	9
Trastornos cardíacos	-	-
Taquicardia ^b	27	1
Trastornos gastrointestinales	-	-
Diarrea ^c	33	1
Náuseas	31	1
Estreñimiento	22	0
Vómitos	20	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	-	-
Pirexia	96	5

Tabla 5: Reacciones adversas observadas en al menos el 10 % de los pacientes tratados con CARVYKTI en CARTITUDE-1 (n=97) (continuación)

Clase de sistema de órganos (SOC) Término preferido	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Fatiga ^d	47	7
Escalofríos	33	0
Edema ^e	23	0
Trastornos del sistema inmunitario	-	-
Síndrome de liberación de citocinas ^f	95	5
Hipogammaglobulinemia ^g	93	2
Infecciones e infestaciones^h	-	-
Infecciones con patógeno no especificado ⁱ	41	19
Infección en el tracto respiratorio superior ^j	28	3
Infección viral ^k	23	7
Neumonía ^l	14	13
Sepsis ^m	10	7
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	-	-
Falta de apetito	29	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	-	-
Dolor musculoesquelético ⁿ	48	2
Trastornos del sistema nervioso	-	-
Encefalopatía ^o	30	6
Dolor de cabeza	27	0
Mareos ^p	23	1
Disfunción motora ^q	16	3
Trastornos psiquiátricos	-	-
Insomnio	13	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	-	-
Tos ^r	39	0
Disnea ^s	23	3
Congestión nasal	15	0
Hipoxia	12	4
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	-	-
Neoplasias hematológicas ^t	10	10
Trastornos vasculares	-	-
Hipotensión ^u	51	10
Hipertensión	19	6
Hemorragia ^v	16	4

Las reacciones adversas se notifican utilizando MedDRA versión 23.0

^a La coagulopatía incluye el tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, la coagulopatía, la coagulación intravascular diseminada, la hipofibrinogenemia, el índice internacional normalizado aumentado y el tiempo de protrombina prolongado. También incluye términos informados bajo SOC en investigación.

^b Taquicardia incluye: taquicardia y taquicardia sinusal.

^c Diarrea incluye colitis y diarrea.

^d Fatiga incluye astenia, fatiga y malestar.

^e Edema incluye edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema periférico, edema periorbitario, inflamación periférica, edema pulmonar y edema escrotal.

^f Síndrome de liberación de citocinas incluye el SLC y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

^g Hipogammaglobulinemia incluye sujetos con eventos adversos de hipogammaglobulinemia (12 %) o niveles de IgG de laboratorio que cayeron por debajo de los 500 mg/dl después de la perfusión de CARVYKTI (92 %).

^h Infecciones e infestaciones. Los eventos adversos de las clases de sistemas de órganos se agrupan por tipo de patógeno y síndromes clínicos seleccionados.

ⁱ Infecciones con patógenos no especificados incluyen absceso en las extremidades, neumonía atípica, bacteriemia, bronquitis, conjuntivitis, enterocolitis infecciosa, foliculitis, gastroenteritis, absceso pulmonar, opacidad pulmonar, osteomielitis, otitis media, parotiditis, absceso perirrectal, neumonía, sarpullido pustular, rinitis, sepsis, choque séptico, sinusitis, infección de la piel, infección de tejidos blandos, infección del tracto respiratorio superior e infección del tracto urinario.

^j Infección del tracto respiratorio superior incluye prueba positiva de rinovirus humano, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior. También incluye términos informados bajo SOC en investigación. Las infecciones del tracto respiratorio superior también pueden incluirse en las categorías de patógenos.

^k Infección viral incluye prueba de adenovirus positiva, infección por coronavirus, síndrome de citomegalovirus, viremia por citomegalovirus, infección por enterovirus, gastroenteritis viral, herpes zoster, herpes zoster diseminado, influenza, enfermedad similar a la influenza, herpes oral, infección por el virus de la parainfluenza, infección por rinovirus, infección viral del tracto urinario, e infección viral del tracto respiratorio superior.

^l Neumonía incluye neumonía atípica, absceso pulmonar, opacidad pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía y neumonía por aspiración.

^m Sepsis incluye bacteriemia, sepsis bacteriana, bacteriemia por *Pseudomonas*, sepsis, choque séptico y bacteriemia por estafilococos.

ⁿ Dolor musculoesquelético incluye artralgia, dolor de espalda, dolor óseo, rigidez de las articulaciones, distensión muscular, dolor musculoesquelético en el pecho, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco y dolor en las extremidades.

^o Encefalopatía incluye amnesia, bradifrenia, estado de confusión, depresión del nivel de conciencia, alteración de la atención, encefalopatía, síndrome de neurotoxicidad asociado a las células inmunes efectoras, letargo, deterioro de la memoria, deterioro mental, cambios en el estado mental, encefalitis no infecciosa y somnolencia.

^p Mareos incluye mareos, presíncope y síncope.

^q Disfunción motora incluye disfunción motora, espasmos musculares, tensión muscular, debilidad muscular y mioclonias.

^r Tos incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

^s Disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria y taquipnea.

^t Neoplasias malignas hematológicas incluyen el síndrome mielodisplásico y la leucemia mieloide aguda.

^u Hipotensión incluye hipotensión e hipotensión ortostática.

^v Hemorragia incluye hemorragia conjuntival, contusión, equimosis, epistaxis, contusión ocular, hematoquecia, hemoptisis, hematoma en el lugar de la infusión, contusión oral, petequias, hemorragia posterior al procedimiento, hemorragia pulmonar, hemorragia retiniana y hematoma subdural.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes que ocurrieron en menos del 10 % de los pacientes tratados con CARVYKTI incluyen las siguientes:

- **Trastornos cardíacos:** arritmias cardíacas^a (8 %), dolor en el pecho^b (7 %)
- **Trastornos de la vista:** diplopía (1 %)
- **Trastornos gastrointestinales:** disfagia (1 %)
- **Trastornos del sistema inmunitario:** HLH (1 %), reacción de hipersensibilidad (5 %)
- **Infecciones e infestaciones:** infecciones bacterianas^c (9 %), infección del tracto urinario^d (4.1 %)
- **Lesión, envenenamiento y complicaciones en el procedimiento:** caída (3.1 %)
- **Trastornos nutricionales y del metabolismo:** síndrome de lisis tumoral (1 %)
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** postura anormal (1 %)
- **Trastornos del sistema nervioso:** afasia^e (8 %), ataxia^f (8 %), neuropatía periférica^g (7 %), temblor (6 %), parkinsonismo (4.1 %), micrografía (4.1 %), disgrafía (3.1 %), expresión facial reducida (3.1 %), parálisis de nervios craneales (3.1 %), bradicinesia (2.1 %), paresia^h (1 %), rigidez enrueda dentada (1 %), accidente cerebrovascular (1 %), convulsiones (1 %), dificultad para hablar (1 %), nistagmo (1 %)
- **Trastornos psiquiátricos:** delirioⁱ (5 %) depresión^j (4.1 %), retraso psicomotriz (1 %)
- **Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal^k (7 %)
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** erupción^l (8 %)
- **Trastornos vasculares:** trombosis^m (5 %)

^a Arritmias cardíacas incluyen fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular.

^b Dolor en el pecho incluye angina de pecho, malestar torácico y dolor torácico.

^c Infección bacteriana incluye extremidades con absceso, colecistitis, colecistitis aguda, colitis por *Clostridium difficile*, infección por *Clostridium difficile*, enterocolitis bacteriana, osteomielitis, absceso perirrectal, infección de tejidos blandos, infección estafilocócica.

^d Infección del tracto urinario incluye Infección del tracto urinario e Infección viral del tracto urinario.

^e Afasia incluye afasia, disartria y trastorno del habla.

^f Ataxia incluye ataxia, trastorno del equilibrio y alteración de la marcha.

^g Neuropatía periférica incluye la neuropatía periférica, la neuropatía motora periférica y la neuropatía sensorial periférica.

^h Paresia incluye parálisis facial y parálisis del nervio peroneo.

ⁱ Delirio incluye agitación, alucinaciones, irritabilidad, cambios de personalidad e excitación.

^j Depresión incluye depresión y afecto plano.

^k Fallo renal incluye lesión renal aguda, aumento de creatinina en sangre, enfermedad renal crónica e insuficiencia renal.

^l Sarpullido incluye eritema, sarpullido, sarpullido maculopapular y sarpullido pustular.

^m Trombosis incluye trombosis venosa profunda y la trombosis relacionada con el dispositivo.

Anormalidades de análisis de laboratorio

La Tabla 6 presenta las anomalías de análisis de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes según los datos de laboratorio, que ocurren en al menos el 10 % de los pacientes.

Tabla 6: Anormalidades de análisis de laboratorio de grado 3 o 4 en al menos el 10 % de los pacientes tratados con CARVYKTI en CARTITUDE-1 (n=97)

Anormalidades de laboratorio	Grado 3 o 4 (%)
Linfopenia	99
Neutropenia	98
Disminución de glóbulos blancos	98
Anemia	72

Tabla 6: Anormalidades de análisis de laboratorio de grado 3 o 4 en al menos el 10 % de los pacientes tratados con CARVYKTI en CARTITUDE-1 (n=97) (continuación)

Anormalidades de laboratorio	Grado 3 o 4 (%)
Trombocitopenia	63
Aumento del aspartato aminotransferasa	21

Anormalidades de análisis de laboratorio calificadas utilizando los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del NCI, versión 5.0. Las anomalías de análisis de laboratorio se ordenan por frecuencia decreciente en la columna Grado.

Otras anomalías de análisis de laboratorio clínicamente importantes de grado 3 o 4 (basadas en datos de laboratorio) que ocurrieron en menos del 10 % de los pacientes tratados con CARVYKTI incluyen las siguientes: disminución del fibrinógeno, hipoalbuminemia, aumento de la alanina aminotransferasa, hiponatremia, hipocalcemia, aumento de la gamma glutamil transferasa, aumento de la fosfatasa alcalina, hipocalemia, aumento de la bilirrubina en sangre.

6.2 Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de CARVYKTI se evaluó mediante un ensayo validado para la detección de anticuerpos de unión contra la porción extracelular de la pre-dosis de CAR anti-BCMA y en múltiples puntos de tiempo después de la infusión. En CARTITUDE-1, 19 de 97 (19.6 %) pacientes fueron positivos para anticuerpos antiproducción. En CARTITUDE-4, 39 de 186 pacientes (21 %) fueron positivos para anticuerpos anti-CAR.

No hubo evidencia clara de que los anticuerpos antiproducción observados afecten la cinética de CARVYKTI de expansión inicial y la persistencia, la eficacia o la seguridad.

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Debido a que estos eventos adversos a los productos comercializados se informan voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible hacer un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal de la exposición al producto.

El siguiente evento adverso se ha identificado durante el uso posterior a la comercialización de CARVYKTI.

Neoplasias: Neoplasias malignas de células T

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El VIH y el lentivirus utilizado para producir CARVYKTI tienen tramos cortos y limitados de material genético (ARN) idéntico. Por lo tanto, algunas pruebas comerciales de ácido nucleico (NAT) del VIH pueden arrojar resultados falsos positivos en pacientes que han recibido CARVYKTI.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

No hay datos disponibles sobre el uso de CARVYKTI en embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva y de desarrollo en animales con CARVYKTI para evaluar si puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No se sabe si CARVYKTI tiene el potencial de transferirse al feto y causar toxicidad fetal. Según el mecanismo de acción, si las células transducidas atraviesan la placenta, pueden causar toxicidad fetal, incluida la linfocitopenia de células B y la hipogammaglobulinemia. Por lo tanto, CARVYKTI no se recomienda para mujeres embarazadas o para mujeres en edad fértil que no usan métodos anticonceptivos. Se debe advertir a las mujeres embarazadas que puede haber riesgos para el feto. El embarazo después de la terapia con CARVYKTI debe discutirse con el médico tratante.

En la población general de EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos importantes de nacimiento y de aborto espontáneo en embarazos con reconocimiento clínico es del 2 al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No hay información sobre la presencia de CARVYKTI en la leche materna, el efecto sobre el lactante y los efectos sobre la producción de leche. Los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud se deben considerar junto con la necesidad clínica de CARVYKTI de la madre y con cualquier efecto adverso posible en el niño lactante causado por CARVYKTI o por las condiciones subyacentes de la maternidad.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Prueba de embarazo

El estado de embarazo de las mujeres en edad fértil debe verificarse antes de comenzar el tratamiento con CARVYKTI.

Anticoncepción

No hay datos suficientes para proporcionar una recomendación sobre la duración de la anticoncepción después del tratamiento con CARVYKTI.

En los ensayos clínicos, se aconsejó a las pacientes con capacidad reproductiva que utilizaran un método anticonceptivo altamente eficaz y a los pacientes varones con parejas con capacidad reproductiva o cuyas parejas estaban embarazadas se les indicó que utilizaran un método anticonceptivo de barrera, hasta un año después de que el paciente haya recibido infusión de CARVYKTI.

Consulte la información de prescripción de la quimioterapia con linfodeplección para obtener información sobre la necesidad de anticoncepción en pacientes que reciben quimioterapia con linfodeplección.

Infertilidad

No hay datos sobre el efecto de CARVYKTI en la fertilidad.

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la efectividad de CARVYKTI en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De los 97 pacientes de CARTITUDE-1 que recibieron CARVYKTI, el 28 % tenía entre 65 y 75 años y el 8 % tenía 75 años o más. CARTITUDE-1 no incluyó un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si la eficacia difiere en comparación con la de los pacientes más jóvenes. En 62 pacientes menores de 65 años, se produjeron toxicidades neurológicas de todos los grados y grado 3 y superiores en el 19 % (12/62) y el 6 % (4/62), respectivamente. De los 35 pacientes de ≥ 65 años, se produjeron toxicidades neurológicas de todos los grados y grado 3 y superiores en el 37 % (13/35) y el 20 % (7/35), respectivamente.

De los 188 pacientes de CARTITUDE-4 que recibieron CARVYKTI, el 38 % tenía entre 65 y 75 años y el 2 % tenía 75 años o más. En 112 pacientes menores de 65 años, se produjeron toxicidades neurológicas de todos los grados y grado 3 y superiores en el 16 % (18/112) y el 3 % (3/112) respectivamente. De los 76 pacientes de ≥ 65 años, se produjeron toxicidades neurológicas de todos los grados y grado 3 y superiores en el 34 % (26/76) y el 7 % (5/76), respectivamente.

11 DESCRIPCIÓN

CARVYKTI® (ciltacabtagene autoleucel) es una inmunoterapia de células T autólogas genéticamente modificadas dirigida al antígeno de maduración de células B (BCMA). CARVYKTI se prepara a partir de células mononucleares de sangre periférica del paciente, que se obtienen mediante un procedimiento estándar de leucoféresis. Las células mononucleares se enriquecen con células T y se modifican genéticamente *ex vivo* mediante transducción con un vector lentiviral incompetente para la replicación a fin de expresar un CAR que comprende un dominio dirigido anti-BCMA, que consta de dos anticuerpos de un solo dominio unidos a un dominio coestimulador 4-1BB y un dominio de señalización CD3-zeta.

Las células CAR T anti-BCMA transducidas se expanden en cultivo celular, se lavan, se formulan en una suspensión y se crioconservan. El producto debe pasar una prueba de esterilidad antes de liberarse para su envío como suspensión congelada en una bolsa de infusión específica para el paciente. El producto se descongela y luego se vuelve a infundir en el paciente, donde las células T CAR anti-BCMA pueden reconocer y eliminar las células diana que expresan BCMA. [consulte Posología y forma de administración (2.2), Presentación/Almacenamiento y manipulación (16)].

Además de las células T, CARVYKTI puede contener células asesinas naturales (natural killer cells, NK). La formulación contiene 5 % de dimetilsulfóxido (DMSO).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

CARVYKTI es una inmunoterapia de células T autólogas genéticamente modificadas y dirigida al BCMA, que implica la reprogramación de las propias células T de un paciente con un transgén que codifica un CAR que identifica y elimina las células que expresan el BCMA. La proteína CARVYKTI CAR presenta dos anticuerpos de dominio único dirigidos al BCMA diseñados para conferir una alta avidéz contra el BCMA humano, un dominio coestimulador 4-1BB y un dominio citoplásmico de señalización CD3-zeta (CD3ζ). Al unirse a las células que expresan el antígeno BCMA, el CAR promueve la activación, expansión y eliminación de las células T en las células objetivo.

12.2 Farmacodinámica

Después de una infusión única de CARVYKTI, la expansión de células T CAR positivas coincidió con disminuciones del antígeno BCMA soluble en suero, la proteína M sérica o cadenas ligeras libres. En todos los pacientes, los niveles de IL-6, IL-10, IFN-γ y receptor de IL-2 alfa aumentaron después de la infusión y alcanzaron su punto máximo en los días 7 a 14. Los niveles séricos de todas las citocinas generalmente regresaron a los niveles iniciales dentro de los 2 a 3 meses posteriores a la infusión.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética (FC) de CARVYKTI se evaluó en 285 pacientes adultos con mieloma múltiple con recaída o resistente al tratamiento en CARTITUDE-1 y CARTITUDE-4 que recibieron una infusión única a la dosis mediana de 0.71×10^6 de células T viables CAR positivas/kg (rango: 0.41×10^6 a 1.08×10^6 células/kg).

Después de una sola infusión, CARVYKTI mostró una fase inicial de expansión seguida de una rápida disminución y luego una disminución más lenta. Sin embargo, se observó una alta variabilidad interindividual.

Tabla 7: Parámetros farmacocinéticos de CARVYKTI en pacientes con mieloma múltiple

Parámetro	Resumen estadístico	CARTITUDE-1 N=97	CARTITUDE-4 N=188
C _{máx} (copias/μg ADN genómico)	Mediana (rango), n	47806 (7189-115234), 97	34891 (935-104861), 185
t _{máx} (día)	Mediana (rango), n	12.7 (8.7-329.8), 97	12.8 (7.8-222.8), 185
AUC _{0-28d} (copias* día/μg ADN genómico)	Mediana (rango), n	371569 (58691-2024126), 97	293490 (9215-1738455), 184
t _{1/2} (día)	Mediana (rango), n	15.3 (3.0-95.4), 42	11.7 (4.1-179.6), 49

Después de la expansión celular, se observó la fase de persistencia de CARVYKTI en todos los pacientes. En el momento del análisis en CARTITUDE-1 (n=65) y CARTITUDE-4 (n=87) la mediana de tiempo para que los niveles del transgén CAR en sangre periférica volvieran al nivel inicial anterior a la dosis fue de aproximadamente 100 días (rango: 28 a 365 días) y 109 días (rango: 29 a 366 días) después de la infusión, respectivamente.

Las exposiciones detectables a CARVYKTI en la médula ósea indican una distribución de CARVYKTI desde la circulación sistémica a la médula ósea. Al igual que los niveles de transgenes en sangre, los niveles de transgenes en la médula ósea disminuyeron con el tiempo y exhibieron una alta variabilidad interindividual.

Los pacientes con una mayor expansión de células CAR-T tendieron a tener tasas más altas de SLC. Algunos pacientes requirieron tocilizumab, corticoesteroides y anakinra para el manejo del SLC. CARVYKTI continúa expandiéndose y persiste luego de la administración de tocilizumab, corticoesteroides y anakinra. En CARTITUDE-1, las medianas de C_{máx} y AUC_{0-28d} de CARVYKTI en pacientes tratados con tocilizumab (n=68) para el SLC fueron del 168 % y 209 % de aquellos en pacientes (n=29) que no recibieron tocilizumab para el SLC, respectivamente. Las medianas de C_{máx} y AUC_{0-28d} de CARVYKTI en pacientes que recibieron corticoesteroides (n=21) para el SLC fueron del 186 % y 307 % de aquellos en pacientes que no recibieron corticoesteroides (n=76) para el SLC, respectivamente. Además, las medianas de C_{máx} y AUC_{0-28d} de CARVYKTI en pacientes que recibieron anakinra (n=18) para el SLC fueron del 139 % y 232 % de aquellos en pacientes que no recibieron anakinra (n=79) para el SLC, respectivamente. En CARTITUDE-4, los resultados relacionados con tocilizumab y corticoesteroides fueron consistentes con CARTITUDE-1.

Poblaciones específicas

La farmacocinética de CARVYKTI (C_{máx} y AUC_{0-28d}) no se vio afectada por la edad (27 a 78 años), el sexo, el peso corporal, la raza, la disfunción hepática leve [(bilirrubina total ≤ límite superior de lo normal (LSN) y aspartato aminotransferasa > LSN) o (LSN < bilirrubina total ≤ 1.5 veces LSN)], disfunción renal leve (60 ml/min. ≤ depuración de creatinina [CRCL] <90 ml/min.) o disfunción renal moderada (30 ml/min. ≤ depuración de creatinina <60 ml/min.). No se realizaron estudios formales de insuficiencia renal y hepática de CARVYKTI.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad o carcinogenicidad con CARVYKTI ya que no estaban indicados. Los estudios *in vitro* con CARVYKTI elaborado a partir de donantes sanos y pacientes con mieloma múltiple no mostraron evidencia de crecimiento independiente de citocinas ni integración preferencial cerca de genes asociados con la transformación oncogénica.

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de CARVYKTI en la fertilidad.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

CARTITUDE-4

La eficacia de CARVYKTI se evaluó en CARTITUDE-4 (NCT04181827), un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico controlado en pacientes adultos con mieloma múltiple con recaída y resistente al tratamiento con lenalidomida, que previamente recibieron al menos 1 línea de terapia previa, incluido un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador. Se aleatorizó a un total de 419 pacientes 1:1 para recibir una secuencia de aféresis, terapia puente, linfodepleción y CARVYKTI (n=208) o terapia estándar que incluía daratumumab, pomalidomida y dexametasona (DPd) o bortezomib, pomalidomida y dexametasona (PVd) seleccionados por el médico antes de la aleatorización según la terapia anti mieloma previa del paciente (n=211). La aleatorización se estratificó según la elección del tratamiento por parte del médico (DPd frente a PVd), ISS (I frente a II frente a III) y número de líneas de tratamiento previo (1 frente a 2 o 3).

Se excluyeron del ensayo los pacientes con antecedentes activos o previos de afectación del sistema nervioso central, los pacientes que presentan signos clínicos de afectación meníngea de mieloma múltiple y los pacientes con antecedentes de enfermedad de Parkinson u otro trastorno neurodegenerativo.

En la población general del estudio (n=419), la mediana de edad fue de 61 años (rango: 27 a 80 años), el 57 % eran hombres, el 75 % eran blancos, el 3 % eran negros o afroamericanos, el 9 % eran asiáticos y el 7 % eran hispanos. La mayoría de los pacientes (94 %) estaban en etapa I o II del Sistema Internacional de Estadificación (ISS). Citogenética de alto riesgo [presencia de t(4:14), (14:16) y

17p13 del] estuvo presente en el 34 % de los pacientes. El 19 % de los pacientes tenía presencia de plasmocitoma de tejidos blandos.

Los pacientes habían recibido una mediana de 2 (rango: 1 a 3) tratamientos anteriores y el 85 % de los pacientes habían sido sometidos previamente a un trasplante autólogo de células madre (ASCT). El 99 % de los pacientes fue resistente a su terapia previa. El 47 % fueron resistentes a un inhibidor del proteasoma (IP) y el 100 % fueron resistentes a un agente inmunomodulador.

Los 208 pacientes asignados al azar al grupo de CARVYKTI se sometieron a aféresis, doce (6 %) no fueron tratados con CARVYKTI debido a la progresión de la enfermedad (n=10) o muerte (n=2), y veinte (10 %) progresaron antes de la infusión de CARVYKTI pero pudieron recibir CARVYKTI como terapia posterior. Ocho (4 %) pacientes recibieron células T CAR-T positivas que no cumplieran con las especificaciones de lanzamiento del producto para CARVYKTI (producto no conforme).

Los pacientes asignados al azar a CARVYKTI debían recibir quimioterapia linfodeplectora consistente en fludarabina 30 mg/m²/día y ciclofosfamida 300 mg/m²/día simultáneamente durante 3 días seguido de una infusión de CARVYKTI de 5 a 7 días después de completar la quimioterapia linfodeplectora. Se recibió al menos un ciclo de terapia puente DPd o PVd para el control de la enfermedad entre la leucoféresis y el inicio de la quimioterapia linfodeplectora.

CARVYKTI se administró como una única infusión intravenosa de 5 a 7 días después del inicio de una quimioterapia linfodeplectora en una dosis mediana de 0.71×10⁶ células T viables CAR positivas por kg (rango: 0.39 a 1.07×10⁶ células/kg).

En los 176 pacientes que recibieron CARVYKTI como tratamiento del estudio, la mediana de tiempo desde el día después de la recepción del material de aféresis en las instalaciones de fabricación hasta la liberación del producto para infusión fue de 44 días (rango: 25 a 127 días) y el tiempo medio desde la primera aféresis hasta la infusión de CARVYKTI fue de 79 días (rango: 45 días a 246 días).

La medida principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SSP) analizada según el conjunto de análisis por intención de tratar (consulte la Tabla 8 y la Figura 1). Después de un seguimiento medio de 15.9 meses, la PFS mediana fue de 12 meses (IC del 95 %: 9.8, 14) para el grupo de tratamiento estándar y NE (IC del 95 %: 22.8, NE) para el grupo de CARVYKTI (cociente de peligro: 0.41 [IC del 95 %: 0.30, 0.56]). La tasa de SSP estimada a los 12 meses fue del 75.9 % (IC del 95 %: 69.4 %, 81.1 %) en el grupo de CARVYKTI y 49.5 % (IC del 95 %: 42.3 %, 56.3 %) en el grupo de terapia estándar.

Tabla 8: Resultados de eficacia de CARTITUDE-4 (Conjunto de análisis por intención de tratar)

	CARVYKTI (n=208)	Terapia estándar (n=211)
Supervivencia libre de progresión^a	-	-
Cantidad de eventos, n (%)	65 (31.3)	119 (56.4)
Mediana, meses (IC del 95 %) ^b	NE [22.8, NE]	12 [9.8, 14.0]
Cociente de peligro (IC del 95 %) ^c	0.41 [0.30, 0.56]	-
Valor p ^d	<0.0001	-
Respuesta completa o mejor tasa^a, % [IC del 95 %]	74.0 [67.5, 79.9]	22.3 [16.8, 28.5]
Valor p ^e	<0.0001	-
Respuesta completa estricta ^a (RCe) n (%)	137 (65.9)	38 (18.0)
Respuesta completa ^a (RC), n (%)	17 (8.2)	9 (4.3)
Tasa de respuesta general, ORR (RCe + RC + VGPR + PR)^a, % [IC del 95 %]	84.6 [79.0, 89.2]	67.8 [61.0, 74.0]
Valor p ^e	<0.0001	-
Respuesta parcial muy buena ^a (VGPR), n (%)	16 (7.7)	49 (23.2)
Respuesta parcial ^a (RP), n (%)	6 (2.9)	47 (22.3)

NE = No estimable, IC = intervalo de confianza

Notas: Con base en una mediana de duración de seguimiento de 15.9 meses.

^a Según el consenso del Grupo de Trabajo Internacional sobre Mieloma (IMWG), según lo evaluado por el IRC

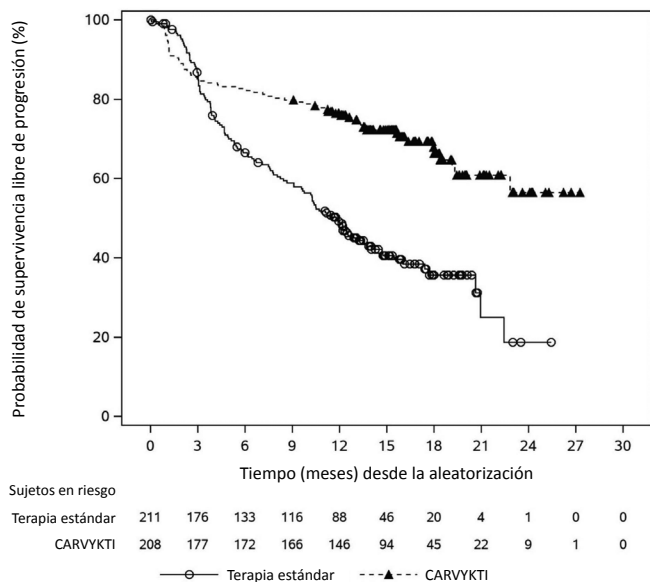
^b Estimación de Kaplan-Meier

^c Basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado. Un cociente de peligro <1 indica una ventaja para el grupo de CARVYKTI. Para todos los análisis estratificados, la estratificación se basó en la elección del investigador (PVd o DPd), la estadificación ISS (I, II, III) y el número de líneas previas (1 frente a 2 o 3) según la aleatorización.

^d Prueba de rango logarítmico estratificada

^e Prueba de chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel estratificada

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de PFS en CARTITUDE-4 (Conjunto de análisis por intención de tratar)



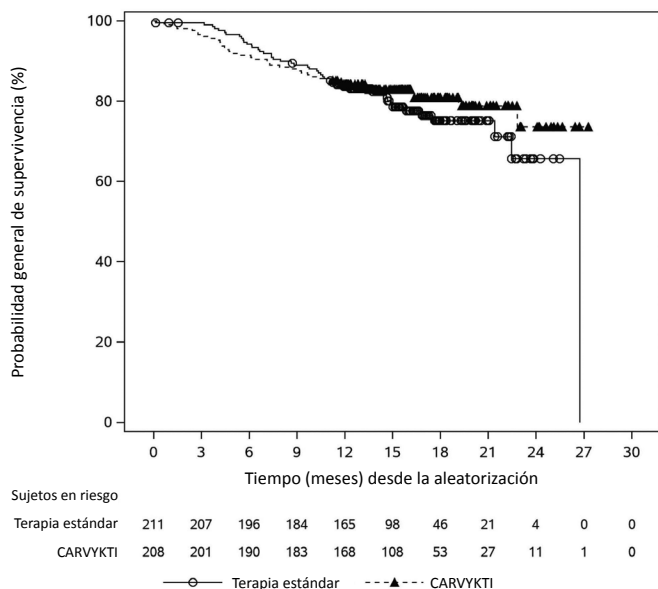
Nota: El conjunto de análisis por intención de tratar consta de sujetos que fueron asignados al azar en el estudio.

Fecha límite de datos: 1 de noviembre de 2022

En el grupo de CARVYKTI, la mediana estimada de duración de la respuesta (DOR) no se alcanzó en pacientes que lograron RP o mejor ni en pacientes que lograron RC o mejor. En el grupo de tratamiento estándar, la mediana de DOR estimada fue de 16.6 meses (IC del 95 %: 12.9, NE).

Una mayor proporción de pacientes en el grupo de CARVYKTI en comparación con el grupo de terapia estándar murieron dentro de los primeros 10 meses de aleatorización, como se muestra en la Figura 2.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia general en CARTITUDE-4 (Conjunto de análisis por intención de tratar)



Nota: El conjunto de análisis por intención de tratar consta de sujetos que fueron asignados al azar en el estudio.

Fecha límite de datos: 1 de noviembre de 2022.

Se han producido el 34 % de los eventos de SO planificados.

CARTITUDE-1

La eficacia de CARVYKTI se evaluó en CARTITUDE-1 (NCT03548207), un ensayo multicéntrico, abierto, de un solo brazo en pacientes adultos con mieloma múltiple recurrente o resistente, que recibieron previamente al menos 3 líneas de terapia, incluido un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 [consulte Reacciones adversas (6.1)].

Se excluyeron del ensayo pacientes con antecedentes activos conocidos o antecedentes de enfermedad significativa del sistema nervioso central (SNC), incluido mieloma múltiple del SNC, leucemia de células plasmáticas, trasplante alogénico de células madre dentro de los 6 meses anteriores a la aféresis o tratamiento en curso con inmunosupresores, depuración de creatinina <40 ml/min., concentración absoluta de linfocitos <300/μL, recuento absoluto de neutrófilos <750 células/mm³, recuento de plaquetas <50,000/mm³, transaminasas hepáticas >3 veces el límite superior de lo normal, fracción de eyección cardíaca <45 %, o con infección grave activa.

De los 113 pacientes que se sometieron a leucaféresis, 16 pacientes no recibieron CARVYKTI debido a progresión de la enfermedad (n=2), muerte (n=9) o abandono del estudio (n=5). Hubo 97 pacientes en la población evaluable de eficacia que recibieron CARVYKTI, incluidos 17 pacientes (18 %) con fallas de elaboración ya sea porque recibieron CARVYKTI que no cumplió con las especificaciones de liberación del producto para CARVYKTI o recibieron CARVYKTI para el cual no hubo datos suficientes para confirmar las especificaciones de liberación del producto para CARVYKTI.

De los 97 pacientes evaluables por eficacia, la mediana de edad fue de 61 años (rango: 43 a 78 años), el 59 % eran hombres, el 71 % eran blancos y el 18 % eran negros. La mayoría de los pacientes (86 %) eran ISS Etapa I o II. De los 91 pacientes para los que se disponía de datos citogenéticos basales, la citogenética de alto riesgo (presencia de t(4:14), t(14:16) o 17p13 del) estaban presentes en el 24 % de los pacientes. El 13 % de los pacientes tenían enfermedad extramedular.

La mediana del número de líneas de terapias previas fue de 6 (rango: 3 a 18), con el 82 % de los pacientes que recibieron 4 o más líneas de terapia previas, el 90 % de los pacientes habían recibido un trasplante autólogo de células madre (autologous stem cell transplantation, ASCT) previo y el 8 % de los pacientes recibieron un trasplante alogénico. El 99 % de los pacientes fue resistente a su última línea de terapia previa y el 88 % fue resistente a un inhibidores del proteasoma (IP), un agente inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38.

La mayoría de los pacientes (75 %) tratados con CARVYKTI recibieron terapia puente para el control de su mieloma múltiple durante el proceso de elaboración. La mediana de tiempo desde la leucaféresis hasta la disponibilidad del producto fue de 32 días (rango: 27 a 66 días).

Los agentes más utilizados como terapias puente (≥20 % de los pacientes) incluyeron dexametasona: 62 pacientes (64 %), bortezomib: 26 pacientes (27 %), ciclofosfamida: 22 pacientes (23 %), y pomalidomida: 21 pacientes (22 %).

La eficacia se estableció sobre la base de la tasa de respuesta general, la tasa de respuesta completa y la duración de la respuesta según lo evaluado por el Comité de revisión independiente (Independent Review Committee, IRC) utilizando los criterios del Grupo de Trabajo Internacional de Mieloma (International Myeloma Working Group, IMWG) (consulte las Tablas 9 y 10). La mediana de tiempo de la primera respuesta fue de 1 mes (rango: 0.9 a 10.7 meses).

Tabla 9: Resumen de los resultados de eficacia para CARTITUDE-1 basado en el IRC usando criterios del IMWG

	Tratados con CARVYKTI (n=97)
Tasa de respuesta global (RCe ^a + VGPR + PR) n (%)	95 (97.9)
IC del 95 % (%)	(92.7, 99.7)
Respuesta completa estricta (RCe) ^a n (%)	78 (80.4)
IC del 95 % ^b (%)	(71.1, 87.8)
Respuesta parcial muy buena (VGPR) n (%)	14 (14.4)
IC del 95 % ^b (%)	(8.1, 23.0)
Respuesta parcial (RP) n (%)	3 (3.1)
IC del 95 % ^b (%)	(0.6, 8.8)

Notas: Con base en una mediana de duración de seguimiento de 28 meses.

^a Todas las respuestas completas fueron RC estrictas (RCe).

^b Intervalo de confianza del 95 % exacto.

IC = intervalo de confianza; IRC = Comité de Revisión Independiente; IMWG = Grupo de Trabajo Internacional de Mieloma; NE = no estimable.

Tabla 10: Duración de la respuesta (DOR)

	Tratados con CARVYKTI (n=97)
Duración de respuesta (DdR)^a	-
Número de respondedores	95
DdR (meses): mediana (IC del 95 %) ^b	NE (23.3, NE)
Número de respuestas con RCe ^c	78
DdR si la mejor respuesta es RCe ^c (meses): mediana (IC del 95 %) ^b	NE (28.3, NE)
Número de respondedores con VGPR o mejor DdR si la mejor respuesta es VGPR o mejor (meses): mediana (IC del 95 %) ^b	92
	NE (24.4, NE)

Notas: Con base en una mediana de duración de seguimiento de 28 meses.

^a La tasa de DOR estimada fue del 60.3 % (IC del 95 %: 49.6 %, 69.5 %) a los 24 meses y 51.2 % (IC del 95 %: 39.0 %, 62.1 %) a los 30 meses.

^b Estimación de Kaplan-Meier.

^c Todas las respuestas completas fueron RC estrictas (RCe).

IC = intervalo de confianza; NE = No estimable.

El IRC evaluó que la respuesta general en los 113 pacientes que se sometieron a leucoféresis fue del 84% (IC del 95 %: 76, 90) con una tasa de RC estricta del 69 % (IC del 95 %: 60, 77), tasa de VGPR del 12 % (IC del 95 %: 8, 20) y tasa de RP de 3 % (IC del 95 %: 1, 8).

15 REFERENCIAS

- Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. Clasificación de consenso de la ASTCT para el síndrome de liberación de citocinas y la toxicidad neurológica asociada con las células inmunes efectoras. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 625-638.
- Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) v 5.0; 2017.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

CARVYKTI® se suministra en una bolsa de infusión que contiene una suspensión congelada de células T autólogas modificadas genéticamente en 5 % DMSO, ya sea como:

- suspensión de 70 ml en bolsa de infusión y casete de metal (NDC 57894-111-01) o
- suspensión de 30 ml en bolsa de infusión y casete de metal (NDC 57894-111-02)

Cada bolsa de infusión de CARVYKTI se envasa individualmente en un criocasete de aluminio.

La identidad del paciente debe coincidir con los identificadores del paciente en el casete y la bolsa de infusión de CARVYKTI.

Almacene y transporte a una temperatura por debajo de los -120 °C, por ejemplo, en un recipiente para almacenamiento criogénico en la fase de vapor de nitrógeno líquido.

Almacene CARVYKTI en el envase original que contiene el casete que protege la bolsa de infusión.

Descongele CARVYKTI antes de la infusión [consulte *Posología y forma de administración* (2)].

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

Informe a los pacientes el riesgo de fallas en la elaboración [18 %, (17/97 en el estudio clínico)]. En caso de falla de elaboración, se puede intentar una segunda elaboración de CARVYKTI. Además, mientras el paciente espera el producto, puede ser necesario un tratamiento anticancerígeno adicional (aparte de la linfodepleción) y puede aumentar el riesgo de reacciones adversas durante el período previo a la infusión, lo que podría retrasar o impedir la administración de CARVYKTI.

Indique a los pacientes que serán monitoreados diariamente durante los primeros 10 días posteriores a la infusión en un centro de atención médica certificado para REMS, y que deben permanecer cerca de un centro de atención médica certificado durante al menos 4 semanas después de la infusión.

Antes de la infusión, advierta a los pacientes sobre los siguientes riesgos y que busquen atención médica inmediata en caso de que presenten los siguientes signos o síntomas:

Aumento de la mortalidad prematura

Informe a los pacientes del riesgo de mortalidad prematura. En un estudio clínico, el tratamiento en el grupo de CARVYKTI se asoció con una mayor tasa de muerte (14 %) en comparación con el grupo de control (12 %) en los primeros 10 meses desde la aleatorización. Esta mayor tasa de muerte se observó antes de recibir CARVYKTI y después del tratamiento con CARVYKTI. Los motivos de la muerte fueron el progreso del mieloma múltiple y los eventos adversos [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1), *Estudios clínicos* (14)].

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

Signos o síntomas de SLC, que incluyen fiebre, escalofríos, fatiga, dolor de cabeza, taquicardia, hipotensión, hipoxia, mareos o toxicidades de órganos [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2), *Reacciones adversas* (6.1)].

Toxicidades neurológicas

Signos o síntomas asociados con eventos neurológicos, algunos de los cuales ocurren días, semanas o meses después de la infusión, incluidos [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3), *Reacciones adversas* (6.1)]:

ICANS: p. ej., afasia, encefalopatía, depresión del nivel de conciencia, convulsiones, delirio, disgrafía.

Parkinsonismo: p. ej., temblor, micrografía, bradicinesia, rigidez, marcha arrastrando los pies, postura encorvada, facies enmascarada, apatía, afecto plano, letargo, somnolencia.

Síndrome de Guillain-Barré p. ej., debilidad motriz y poliradiculoneuritis.

Neuropatía periférica: p. ej., disfunción de nervios periféricos sensoriales o motores.

Parálisis de los nervios craneales: p. ej., parálisis facial, entumecimiento facial.

Citopenias prolongadas y recurrentes

Signos o síntomas asociados con la supresión de la médula ósea que incluyen neutropenia, trombocitopenia, anemia o neutropenia febril durante varias semanas o meses. Los signos o síntomas asociados con la supresión de la médula ósea pueden reaparecer [consulte *Advertencias y precauciones* (5.6), *Reacciones adversas* (6.1)].

Infecciones

Signos o síntomas asociados con infección [consulte *Advertencias y precauciones* (5.7), *Reacciones adversas* (6.1)].

Reacciones de hipersensibilidad

Signos o síntomas asociados con reacciones de hipersensibilidad que incluyen enrojecimiento, opresión en el pecho, taquicardia y dificultad para respirar [consulte *Advertencias y precauciones* (5.9)].

Neoplasias malignas secundarias

Se han producido neoplasias malignas hematológicas secundarias, incluido síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda y neoplasias malignas de las células T [consulte *Recuadro de advertencias, Advertencias y precauciones* (5.10), *Reacciones adversas* (6.1, 6.3)].

Informe a los pacientes de la necesidad de lo siguiente:

- Controles periódicos de hemogramas antes y después de la infusión de CARVYKTI [consulte *Advertencias y precauciones* (5.6)].
- Comunicarse con Janssen Biotech, Inc. al 1-800-526-7736 si se les diagnostica una neoplasia maligna secundaria [consulte *Advertencias y precauciones* (5.10)].
- Abstenerse de conducir y participar en ocupaciones o actividades peligrosas, como operar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa, durante al menos 8 semanas después del tratamiento y en caso de una nueva aparición de toxicidades neurológicas [consulte *Advertencias y precauciones* (5.11)].
- Informar a su médico sobre su tratamiento con CARVYKTI antes de recibir una vacuna con virus atenuado [consulte *Advertencias y precauciones* (5.8)].

Elaborado/comercializado por:

Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044, USA
Número de licencia de los EE. UU. 1864

Comercializado por:

Legend Biotech
Somerset, NJ 08873, USA

Para información de patentes: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson y sus afiliados 2022-2024

**GUÍA DEL MEDICAMENTO
CARVYKTI® (car-vick-tee)
(ciltacabtagene autoleucel)**

Lea esta Guía del medicamento antes de comenzar su tratamiento con CARVYKTI. Cuanto más sepa sobre su tratamiento, más activo podrá ser en su cuidado. Hable con su proveedor de atención médica si tiene preguntas sobre su estado de salud o tratamiento. Esta Guía de medicamento no reemplaza la consulta con su proveedor de atención médica acerca de su enfermedad o su tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre CARVYKTI?

CARVYKTI puede causar efectos secundarios que son graves o potencialmente mortales y pueden provocar la muerte. Llame a su proveedor de atención médica u obtenga ayuda de emergencia de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- fiebre (100.4 °F/38 °C o más)
- escalofríos
- latidos cardíacos rápidos o irregulares
- dificultad para respirar
- presión arterial muy baja
- mareos o aturdimiento
- efectos en su sistema nervioso, algunos de los cuales pueden ocurrir días o semanas después de recibir la infusión, y pueden ser inicialmente sutiles como los siguientes:
 - sentirse confundido, menos alerta o desorientado, tener dificultad para hablar o hablar arrastrando las palabras, tener dificultad para leer, escribir y comprender palabras, pérdida de memoria
 - pérdida de la coordinación que afecta el movimiento y el equilibrio, movimientos más lentos, cambios en la escritura
 - cambios de personalidad, incluida una capacidad reducida para expresar emociones, ser menos hablador, desinterés en las actividades y expresión facial reducida
 - hormigueo, entumecimiento y dolor de manos y pies, dificultad para caminar, piernas o debilidad en el brazo y dificultad para respirar
 - entumecimiento facial, dificultad para mover los músculos de la cara y los ojos

Es importante que informe a sus proveedores de atención médica que ha recibido CARVYKTI y que les muestre su tarjeta de paciente de CARVYKTI. Sus proveedores de atención médica pueden darle otros medicamentos para tratar sus efectos secundarios.

¿Qué es CARVYKTI?

- CARVYKTI es un tratamiento que se utiliza en pacientes adultos que padecen un cáncer de médula ósea llamado mieloma múltiple. Se usa cuando al menos un tipo de tratamiento no ha funcionado o ha dejado de funcionar.
- CARVYKTI es un medicamento elaborado a partir de sus propios glóbulos blancos, que han sido alterados (modificados genéticamente) para reconocer y atacar sus células de mieloma múltiple.

Antes de recibir CARVYKTI, comuníquelo a su proveedor de atención médica todas sus enfermedades, incluso si tiene lo siguiente:

- Problemas neurológicos actuales o pasados (como convulsiones, accidente cerebrovascular, pérdida de memoria nueva o que empeora)
- Problemas pulmonares o respiratorios.
- Problemas cardíacos
- Problemas hepáticos
- Problemas renales
- Una infección reciente o activa
- Recuentos sanguíneos bajos

Hable con su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con receta y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos naturales.

¿Cómo recibiré CARVYKTI?

- CARVYKTI está hecho de sus propios glóbulos blancos, por lo que su sangre se recolectará mediante un proceso llamado “leucaféresis”. El procedimiento puede tomar de 3 a 6 horas y es posible que deba repetirse.
- Sus glóbulos blancos se envían a un centro de elaboración para hacer CARVYKTI. Esto demora alrededor de 4 a 5 semanas desde el momento en que se reciben las células en el centro de elaboración y están disponibles para ser devueltas a su proveedor de atención médica, pero el tiempo puede variar.
- Mientras se elabora CARVYKTI, es posible que reciba otros medicamentos para tratar el mieloma múltiple. Esto es para que su mieloma múltiple no empeore.

Antes de recibir CARVYKTI, su proveedor de atención médica le administrará quimioterapia durante 3 días para preparar su cuerpo.

De 30 a 60 minutos antes de que le administren CARVYKTI, es posible que le administren otros medicamentos. Entre estos se incluyen los siguientes:

- medicamentos para prevenir una reacción alérgica (antihistamínicos)
- medicamentos para la fiebre (como acetaminofén)

Cuando su CARVYKTI esté listo, su proveedor de atención médica le administrará CARVYKTI a través de un catéter (tubo) colocado en la vena (infusión intravenosa). Su dosis de CARVYKTI se administrará en una bolsa de infusión. La infusión suele tardar entre 30 y 60 minutos aproximadamente.

Después de recibir CARVYKTI, se lo controlará en el centro de atención médica certificado donde recibió su tratamiento durante al menos 10 días después de la infusión.

Debe planear permanecer cerca del lugar donde recibió su tratamiento durante al menos 4 semanas. Su proveedor de atención médica verificará que su tratamiento esté funcionando y lo ayudará con cualquier efecto secundario que pueda ocurrir. Es posible que lo hospitalicen si desarrolla efectos secundarios graves hasta que los efectos secundarios estén bajo control y sea seguro dejar el hospital.

Su proveedor de atención médica querrá hacerle análisis de sangre para seguir su progreso. Es importante que se haga un análisis de sangre. Si falta a una cita, comuníquese con su proveedor de atención médica lo antes posible para reprogramarla.

¿Qué debo evitar después de recibir CARVYKTI?

- No conduzca, ni opere maquinaria pesada, ni realice otras actividades que podrían ser peligrosas y requieren que esté mentalmente alerta, durante al menos 8 semanas después de recibir CARVYKTI. Esto se debe a que el tratamiento puede causar problemas de memoria y coordinación, somnolencia, confusión, mareos, convulsiones u otros efectos secundarios neurológicos, cómo lo indicó su proveedor de atención médica.
- No debe recibir ciertas vacunas llamadas vacunas de virus atenuado durante algún tiempo antes y después del tratamiento con CARVYKTI. Hable con su proveedor de atención médica si necesita vacunarse.
- No done sangre, órganos, tejidos o células para trasplante.

¿Cuáles son los efectos secundarios posibles o razonablemente probables de CARVYKTI?

Entre los efectos secundarios más frecuentes de CARVYKTI se incluyen los siguientes:

- fiebre (100.4 °F/38 °C o más), escalofríos
- mareos o aturdimiento
- dolor de cabeza, dolor muscular o articular, sensación de mucho cansancio
- estado mental alterado, confusión
- infecciones
- niveles bajos de anticuerpos (inmunoglobulinas) en sangre
- tos, dificultad para respirar
- diarrea, náuseas, disminución del apetito, estreñimiento
- latidos cardíacos rápidos o irregulares
- problemas de coagulación

¿Cuáles son los efectos secundarios posibles o razonablemente probables de CARVYKTI? (continuación)

En un estudio que comparó CARVYKTI con la terapia estándar, hubo una mayor tasa de muerte en los primeros 10 meses en el grupo de CARVYKTI (14 %) en comparación con el grupo de terapia estándar (12 %). La mayor tasa de muerte ocurrió antes de recibir CARVYKTI y después del tratamiento con CARVYKTI. Los motivos de la muerte fueron el progreso del mieloma múltiple y los efectos secundarios del tratamiento.

CARVYKTI puede causar un efecto secundario muy común llamado síndrome de liberación de citocinas o SLC, que puede ser grave o mortal. Los síntomas del SLC incluyen fiebre, dificultad para respirar, mareos o aturdimiento, náuseas, dolor de cabeza, latidos cardíacos rápidos, presión arterial baja o fatiga. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta fiebre o cualquiera de estos otros síntomas después de recibir CARVYKTI.

CARVYKTI puede aumentar el riesgo de infecciones potencialmente mortales incluido el COVID-19. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta fiebre, escalofríos o cualquier signo o síntoma de una infección.

CARVYKTI puede causar varios efectos secundarios neurológicos, algunos de los cuales pueden ser graves o mortales. Los síntomas incluyen, entre otros, confusión, desorientación, pérdida del conocimiento, dificultad para hablar, leer o escribir, temblores, movimientos más lentos, cambios de personalidad, depresión, hormigueo y entumecimiento de manos y pies, debilidad en piernas y brazos y entumecimiento facial.

CARVYKTI puede reducir uno o más tipos de glóbulos (glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas [células que contribuyen a la coagulación de la sangre]), lo que puede hacerle sentir débil o cansado o aumentar su riesgo de infección grave o sangrado que pueden causarle la muerte. Después del tratamiento, su proveedor de atención médica le hará un análisis de sangre para comprobarlo. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene fiebre, escalofríos o cualquier signo o síntoma de una infección, si se siente cansado o si tiene moretones o sangrado.

CARVYKTI puede aumentar su riesgo de padecer cánceres, incluidos ciertos tipos de cánceres de la sangre. Su proveedor de atención médica debe controlarlo para detectar esto.

Tener CARVYKTI en la sangre puede hacer que algunas pruebas comerciales para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) arrojen incorrectamente un resultado positivo para el VIH aunque usted sea VIH negativo.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de CARVYKTI. Llame a su proveedor de atención médica si tiene algún efecto secundario.

Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de CARVYKTI.

Los medicamentos algunas veces se recetan para fines distintos a los enumerados en una Guía del medicamento. Si desea obtener más información sobre CARVYKTI, hable con su proveedor de atención médica. Puede solicitar a su proveedor de atención médica la información sobre CARVYKTI se redactó para profesionales de la salud. Para obtener más información, visite www.CARVYKTI.com o llame al 1-800-526-7736.

¿Cuáles son los componentes de CARVYKTI?

Componente activo: ciltacabtagene autoleucl

Componentes inactivos: DMSO

Elaborado/comercializado por: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, USA. Número de licencia de los EE. UU. 1864

Comercializado por: Legend Biotech, Somerset, NJ 08873, USA. Para información de patentes: www.janssenpatents.com

Para obtener más información, llame al 1-800-526-7736 o visite www.CARVYKTI.com.

© Johnson & Johnson y sus afiliados 2022-2024

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos.

Revisado: Abril de 2024

cp-269968v6