

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Абесма 260 - 500 x 10⁶ клетки инфузионна дисперсия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Абесма (идекабтаген виклевцел) (idecabtagene vicleucel) е генетично модифициран автоложен продукт на основата на клетки, съдържащ Т-клетки, трансдуцирани *ex-vivo* чрез използване на неспособен на репликация лентивирусен вектор (LVV), кодиращ химерен антигенен рецептор (CAR), който разпознава В-клетъчния матурационен антиген (B-cell maturation antigen, BCMA), съдържащ получен от мишки, анти-човешки BCMA едноверижен променлив фрагмент (scFv), свързан към 4-1BB костимулиращ домейн и CD3-зета сигнален домейн.

2.2 Качествен и количествен състав

Всеки инфузионен сак с Абесма, специфичен за пациента, съдържа идекабтаген виклевцел в зависимост от партидата концентрация на автоложни Т-клетки, генетично модифицирани да експресират анти-BCMA химерен антигенен рецептор (CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки). Лекарственият продукт е опакован в един или повече инфузионни сака, съдържащи като цяло клетъчна дисперсия от 260 до 500 x 10⁶ CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки, суспендирани в криоконсервиращ разтвор.

Всеки инфузионен сак съдържа 10-30 ml, 30-70 ml или 55-100 ml инфузионна дисперсия.

Клетъчният състав и крайният брой клетки варира между отделните пациентски партии. В допълнение към Т-клетките може да са налични и клетки естествени убийци (NK). Количествената информация за лекарствения продукт, включително броят на инфузионните сакове, е представена в сертификата за освобождаване за инфузия (release for infusion, RfIC), намиращ се отвътре на капака на криоконтейнера, използван за транспорт.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 5% диметил сулфоксид (DMSO), до 752 mg натрий и до 274 mg калий на доза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионна дисперсия.

Безцветна дисперсия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Абеста е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом, които са получавали най-малко две предходни терапии, включително имуномодулиращо средство, протеазомен инхибитор и анти-CD38 антитяло, и са показали прогресия на заболяването при последната терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Абеста трябва да се прилага в квалифициран център за лечение.

Терапията с Абеста трябва да се започва по указания на и да се наблюдава от медицински специалист с опит в лечението на хематологични злокачествени заболявания и обучен за прилагането и лечението на пациенти с Абеста.

Преди инфузия на Абеста трябва да са налични най-малко една доза тоцилизумаб за употреба в случай на синдром на освобождаване на цитокини (CRS) и апаратура за спешна помощ. Центърът за лечение трябва да има достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа от всяка предходна доза. В случай, на извънредна ситуация, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг и е включен в списъка на Европейската агенция по лекарствата за лекарствени продукти, за които е установен недостиг, преди инфузията трябва да са налични подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS вместо тоцилизумаб.

Дозировка

Абеста е предназначен само за автоложно приложение (вж. точка 4.4).

Лечението се състои от една доза за инфузия, съдържаща дисперсия на CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки в един или повече инфузионни сака. Целевата доза е 420×10^6 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки в рамките на диапазон от 260 до 500×10^6 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки. Вижте придружаващия сертификат за освобождаване за инфузия (RfIC) за допълнителна информация относно дозата.

Предварително лечение (химиотерапия за лимфоцитно изчерпване)

Трябва да се приложи химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, състояща се от циклофосфамид $300 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ интравенозно (i.v.) и флударабин $30 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ i.v. в продължение на 3 дни. Вижте информацията за предписване на циклофосфамид и флударабин за информация за корекция на дозата при бъбречно увреждане.

Абеста трябва да се прилага 2 дни след завършването на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване за максимум 9 дни. Наличността на Абеста трябва да се потвърди преди започване на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване. Ако има забавяне на инфузията на Абеста за повече от 9 дни, пациентът трябва да се лекува повторно с химиотерапия за лимфоцитно изчерпване след минимум 4 седмици от последната химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, преди да получи Абеста.

Премедикация

Препоръчва се премедикация с парацетамол (500 до 1 000 mg перорално) и дифенхидрамин (12,5 mg i.v. или 25 до 50 mg перорално) или друг H₁-антихистамин да бъде приложена приблизително 30 до 60 минути преди инфузията на Абеста, за да се намали възможността за реакция, свързана с инфузията.

Профилактичната употреба на системни кортикостероиди трябва да се избягва, тъй като може да повлияе върху действието на Абеста. Терапевтичните дози кортикостероиди трябва да се избягват 72 часа преди започването на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване и след

инфузия с Абеста, освен при лечение на CRS, неврологична токсичност и други животозастрашаващи спешни състояния (вж. точка 4.4).

Клинична оценка преди инфузията

Лечението с Абеста трябва да се отложи при някои групи пациенти в риск (вж. точка 4.4).

Наблюдение след инфузията

- Пациентите трябва да се наблюдават през първите 10 дни след инфузията в квалифицирания център за лечение за признаци и симптоми на CRS, неврологични реакции и други токсичности.
- След изтичане на първите 10 дни след инфузията пациентът трябва да се наблюдава по преценка на лекаря.
- Пациентите трябва да бъдат инструктирани да останат в близост (в рамките на 2 часа пътуване) до квалифицирания център за лечение за поне 4 седмици след инфузията.

Специални популации

Пациенти с инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV), вирус на хепатит В (HBV) и вирус на хепатит С (HCV)

Липсва клиничен опит при пациенти с активна инфекция с HIV, HBV или HCV. Преди вземането на клетки за производство на продукта трябва да се направи скрининг за HBV, активна инфекция с HIV и активна инфекция с HCV. Материал от левкофереза от пациенти с активна инфекция с HIV или HCV няма да се приема за производство на Абеста (вж. точка 4.4).

Пациенти в напреднала възраст

Не се налага корекция на дозата при пациенти над 65 години (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Абеста при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Абеста е само за интравенозно приложение.

Приложение

- НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.
- Уверете се, че тоцилизумаб или подходящи алтернативи, в случай, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг и е включен в списъка на Европейската агенция по лекарствата за лекарствени продукти, за които е установен недостиг, както и оборудване за спешна помощ са налични преди инфузията и по време на периода на възстановяване.
- За инфузията на Абеста може да се използва централен венозен път и това се насърчава при пациенти с лош периферен достъп.
- Преди приложение трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съвпада с уникалните данни за пациента върху инфузионния сак с Абеста и придружаващата документация. Общият брой инфузионни сакове, които трябва да се приложат, също трябва да бъде потвърден със специфичните за пациента данни в сертификата за освобождаване за инфузия (RfIC) (вж. точка 4.4).

За подробни указания относно приготвянето, приложението, мерките, които да се предприемат в случай на случайна експозиция, и изхвърлянето на Абеста, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Трябва да се вземат предвид противопоказанията за химиотерапия за лимфоцитно изчерпване.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Автоложна употреба

Абеста е предназначен само за автоложна употреба и при никакви обстоятелства не трябва да се прилага на други пациенти. Абеста не трябва да се прилага, ако информацията върху етикетите на продукта и сертификата за освобождаване за инфузия (RfIC) не съвпада с идентификаторите на пациента.

Бързо прогресиращо заболяване

Преди подбора на пациенти за лечение с Абеста лекарите трябва да имат предвид влиянието на високорискови цитогенетични аномалии, Ревизирана международна система за стадиране (Revised International Staging System, R-ISS) стадий III, наличието на екстрамедуларен плазмоцитом или висок туморен товар, особено при пациенти, които имат бързо прогресиращо заболяване. Това може да повлияе на тяхната възможност за получаване на CAR T инфузия навреме. При тези пациенти оптимизирането на мостовата [бриджинг] терапия може да бъде особено важно. Някои пациенти може да нямат полза от лечението с Абеста поради потенциално повишен риск от ранна смърт (вж. точка 5.1).

Причини за отлагане на лечението

Поради рисковете, свързани с лечението с Абеста, инфузията трябва да се отложи до 7 дни, ако пациентът има някое от следните състояния:

- Сериозни нежелани реакции, които не са отшумели (особено белодробни събития, събития, засягащи сърцето или хипотония), в това число след предходни химиотерапии.
- Активни инфекции или възпалителни заболявания (включително пневмонит, миокардит или хепатит).
- Активна болест на присадката срещу приемателя (GVHD).

Съпътстващо заболяване

Пациенти с активно заболяване на централната нервна система (ЦНС) или намалена бъбречна, чернодробна, белодробна или сърдечна функция, вероятно са по уязвими на последствията от нежеланите реакции, описани по-долу, и изискват специално внимание.

Патология на централната нервна система

Няма опит с употреба на Абеста при пациенти със засягане на ЦНС от миелом или други предварително съществуващи клинично значими патологии на ЦНС.

Предходна алогенна трансплантация на стволови клетки

Не е препоръчително пациентите да получават Абеста в рамките на 4 месеца след алогенна трансплантация на стволови клетки (SCT) поради потенциалния риск от влошаване на GVHD от Абеста. Левкофереза за производство на Абеста трябва да се извърши най-малко 12 седмици след алогенна SCT.

Предишно лечение с анти-BCMA терапия

Има ограничен опит с Абесма при пациенти, изложени на предходна терапия, насочена срещу BCMA.

Има ограничен опит от повторно лечение на пациенти с втора доза Абесма. Отговорите след повторно лечение с Абесма са редки и по-малко трайни в сравнение с първоначалното лечение. В допълнение летален изход е наблюдаван при повторно лекувани пациенти.

Синдром на освобождаване на цитокини

CRS, включително фатални или животозастрашаващи реакции са наблюдавани след инфузия на Абесма. Почти всички пациенти са получили в някаква степен CRS. В клиничните проучвания медианата на времето до възникване на CRS е 1 ден (диапазон: 1 до 17) (вж. точка 4.8).

Наблюдение и овладяване на CRS

CRS трябва да се идентифицира въз основа на клиничната картина. Пациентите трябва да се оценяват и лекуват за други причини за повишена температура, хипоксия и хипотония. Съобщавано е за връзка на CRS с данни за хемофагоцитна лимфохистиоцитоза/синдром на активиране на макрофагите (HLH/MAS) и физиологията на синдромите може да се припокрива. MAS е потенциално животозастрашаващо състояние и пациентите трябва да се наблюдават внимателно за проявления на MAS. Лечение за MAS трябва да се прилага според указанията на лечебното заведение.

Трябва да има една доза тоцилизумаб на пациент в центъра и тя да е налична за приложение преди инфузията на Абесма. Центърът за лечение трябва да има достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа от всяка предходна доза. В случай на извънредна ситуация, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг и е включен в списъка на Европейската агенция по лекарствата за лекарствени продукти, за които е установен недостиг, центърът за лечение трябва да има достъп до подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS вместо тоцилизумаб. Пациентите трябва да се наблюдават през първите 10 дни след инфузията на Абесма в квалифицирания център за лечение за признаци и симптоми на CRS. След изтичане на първите 10 дни след инфузията пациентът трябва да бъде наблюдаван по преценка на лекаря. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да останат в близост (в рамките на 2 часа пътуване) до квалифицирания център за лечение поне 4 седмици след инфузията и да потърсят незабавно медицинска помощ, ако се появят признаци или симптоми на CRS в някой момент.

При първия признак на CRS трябва да се приложи лечение с поддържащи грижи, тоцилизумаб или тоцилизумаб и кортикостероиди, както е показано в Таблица 1. След приложението на тоцилизумаб и кортикостероиди (вж. точка 4.5) експанзията на Абесма може да продължи и тя да се запази.

Пациентите, които изпитват CRS, трябва да се наблюдават внимателно за сърдечната функция и функцията на органите до отшумяване на симптомите. За тежък или животозастрашаващ CRS трябва да се обмисли наблюдение и поддържаща терапия на ниво интензивно отделение.

Ако по време на CRS има съмнение за едновременно протичаща неврологична токсичност, неврологичната токсичност трябва да се контролира според препоръките в Таблица 2 и използвайте по-агресивната интервенция за двете реакции, посочени в Таблиците 1 и 2.

По-ранно ескалиране (т.е. по-висока доза кортикостероид, алтернативни антицитокинови средства и анти-Т-клетъчни терапии) се препоръчва при пациенти с рефрактерен CRS в рамките на 72 часа след инфузията на Абесма, характеризиращ се с персистираща повишена температура, токсичност за крайни органи (напр. хипоксия, хипотония) и/или неподбръзващ се по степен HLH/MAS в рамките на 12 часа от интервенциите от първа линия.

Таблица 1. Определяне на степента на CRS и указания за лечение

Степен на CRS ^a	Тоцилизумаб	Кортикостероиди
Степен 1 Симптомите се нуждаят само от симптоматично лечение (напр. повишена температура, гадене, умора, главоболие, миалгия, отпадналост).	Ако началото е 72 часа или повече след инфузията, лекувайте симптоматично. Ако началото е по-малко от 72 часа след инфузията и симптомите не се контролират само с поддържащи грижи, обмислете тоцилизумаб 8 mg/kg i.v. в продължение на 1 час (без да се превишават 800 mg).	—
Степен 2 Симптомите се нуждаят и се повлияват от умерена интервенция. Необходимост от кислород под 40% FiO ₂ или хипотония, отговаряща на течности или ниска доза на един вазопресор, или органна токсичност Степен 2.	Приложете тоцилизумаб 8 mg/kg i.v. в продължение на 1 час (без да се превишават 800 mg).	Имайте предвид дексаметазон 10 mg i.v. на всеки 12 до 24 часа.
Степен 3 Симптомите се нуждаят и се повлияват от агресивна интервенция. Повишена температура, необходимост от кислород, по-висока или равна на 40% FiO ₂ , или хипотония, изискваща висока доза или множество вазопресори, или органна токсичност Степен 3 или трансаминит Степен 4.	Приложете тоцилизумаб 8 mg/kg i.v. в продължение на 1 час (без да се превишават 800 mg).	Приложете дексаметазон (напр. 10 mg i.v. на всеки 12 часа).
За Степен 2 и 3: Ако няма подобрение в рамките на 24 часа или има бърза прогресия, повторете тоцилизумаб и повишете дозата и честотата на дексаметазон (20 mg i.v. на всеки 6 до 12 часа). Ако няма подобрение в рамките на 24 часа или има продължаваща бърза прогресия, преминете към метилпреднизолон 2 mg/kg, последван от 2 mg/kg, разпределен в 4 приложения на ден. Ако се започнат стероиди, продължете прилагането на стероидите като най-малко 3 дози и намалявайте постепенно в продължение на най-много 7 дни. След 2 дози тоцилизумаб, обмислете алтернативни антицитокини средства. Не превишавайте 3 дози тоцилизумаб за 24 часа или 4 дози общо.		

Степен на CRS ^a	Тоцилизумаб	Кортикостероиди
Степен 4 Животозастрашаващи симптоми. Необходимост от механична вентилация, непрекъсната веновенозна хемодиализа (CVVHD) или органна токсичност Степен 4 (с изключение на трансаминит).	Приложете тоцилизумаб 8 mg/kg i.v. в продължение на 1 час (без да се превишават 800 mg).	Прилагайте дексаметазон 20 mg i.v. на всеки 6 часа.
За Степен 4: След 2 дози тоцилизумаб, обмислете алтернативни антицитокинови средства. Не превишавайте 3 дози тоцилизумаб за 24 часа или 4 дози общо. Ако няма подобрение в рамките на 24 часа, обмислете метилпреднизолон (1 до 2 g, повтарян на всеки 24 часа при нужда; намалявайте постепенно според клиничните показания) или анти Т-клетъчни терапии, като циклофосфамид 1,5 g/m ² или други.		

^a Lee et al, 2014.

Неврологични нежелани реакции

След лечение с Абеста има възникнали неврологични токсичности като афазия, енцефалопатия и невротоксичен синдром, свързан с имунни ефекторни клетки (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), които могат да са тежки или животозастрашаващи. Медианата на времето до настъпване на първата реакция на невротоксичност е 3 дни (диапазон: 1 до 317 дни; един пациент е развил енцефалопатия на Ден 317 в резултат от влошаване на пневмония и колит, предизвикан от *Clostridium difficile*). Съобщава се и за паркинсонизъм степен 3 със забавено начало. Невротоксичност може да възникне едновременно с CRS, след отшумяване на CRS или при липса на CRS (вж. точка 4.8).

Наблюдение и овладяване на неврологични токсичности

Пациентите трябва да се наблюдават в продължение на първите 10 дни след инфузията на Абеста в квалифицирания център за лечение за признаци и симптоми на неврологични токсичности. След изтичане на първите 10 дни след инфузията пациентът трябва да бъде наблюдаван по преценка на лекаря. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да останат в близост (в рамките на 2 часа пътуване) до квалифицирания център за лечение поне 4 седмици след инфузията и да потърсят незабавно медицинска помощ, ако се появят признаци и симптоми на неврологични токсичности в някой момент.

Ако има съмнение за неврологична токсичност, лекувайте я според препоръките в Таблица 2. Трябва да се изключат други причини за неврологични симптоми. При тежки или животозастрашаващи неврологични токсичности трябва да се осигури поддържаща терапия с интензивни грижи.

Ако по време на реакцията на неврологична токсичност има съмнение за съпътстващ CRS, той трябва да се лекува според препоръките в Таблица 1 и да се използва по-агресивната интервенция за двете реакции, посочени в Таблицы 1 и 2.

Таблица 2. Определяне на степента на неврологична токсичност, включително ICANS, и указания за лечение

Степен на неврологична токсичност, включително наблюдавани симптоми^a	Кортикостероиди и противогърчови лекарства
Степен 1* Лека или асимптоматична. Скор по ICE 7-9^b или Потиснато ниво на съзнание^b: събужда се спонтанно.	Започнете неседативни противогърчови лекарства (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове. Ако са 72 часа или повече след инфузията, наблюдавайте пациента. Ако са по-малко от 72 часа след инфузията и симптомите не се контролират само с поддържащи грижи, обмислете дексаметазон 10 mg i.v. на всеки 12 до 24 часа за 2 до 3 дни.
Степен 2* Умерена. Скор по ICE 3-6^b или Потиснато ниво на съзнание^b: събужда се при гласово повикване.	Започнете неседативни противогърчови лекарства (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове. Започнете дексаметазон 10 mg i.v. на всеки 12 часа в продължение на 2 до 3 дни или по-дълго за персистиращи симптоми. Обмислете постепенно намаляване при обща стероидна експозиция над 3 дни. Стероиди не се препоръчват за изолирани главоболия от Степен 2. Ако не се получи подобрение след 24 часа или има влошаване на неврологичната токсичност, повишете дозата и/или честотата на дексаметазон до максимум 20 mg i.v. на всеки 6 часа.

Степен на неврологична токсичност, включително наблюдавани симптоми ^a	Кортикостероиди и противогърчови лекарства
Степен 3* Тежка или медицински значима, но не непосредствено животозастрашаваща; хоспитализация или удължаването ѝ; инвалидизираща. Скор по ICE 0-2^b ако скорът по ICE е 0, но пациентът може да бъде събуден (напр. събужда се с глобална афазия) и може да направи оценката. или Потиснато ниво на съзнание^b: събужда се само при тактилен стимул, Или гърчове^b, или: • някакъв клиничен гърч, фокален или генерализиран, който отзвучава бързо, или • неконвулсивни гърчове, наблюдавани при ЕЕГ, които отзвучават с интервенция, Или повишено ВЧН^b: фокален/локален оток при образна диагностика с неврологична насоченост.	Започнете неседативни противогърчови лекарства (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове. Започнете дексаметазон 10 до 20 mg i.v. на всеки 8 до 12 часа. Стероиди не се препоръчват за изолирани главоболия от Степен 3. Ако няма подобрение след 24 часа или има влошаване на неврологичната токсичност, преминете към метилпреднизолон (2 mg/kg натоварваща доза, последван от 2 mg/kg, разпределен в 4 приложения за деня; намалявайте постепенно в рамките на 7 дни). Ако има съмнение за мозъчен оток, обмислете хипервентилация и хиперосмолярна терапия. Прилагайте метилпреднизолон във висока доза (1 до 2 g, повтаряйте на всеки 24 часа, ако има нужда; намалявайте постепенно според клиничните показания) и циклофосфамид 1,5 g/m².

Степен на неврологична токсичност, включително наблюдавани симптоми ^a	Кортикостероиди и противогърчови лекарства
Степен 4* Животозастрашаваща. Скор по ICE⁶ 0 или Потиснато ниво на съзнание^b, или: • пациентът не реагира или е необходимо енергично или многократно тактилно стимулиране за събуждане, или • ступор или кома, Или гърчове^b, или: • животозастрашаващ продължителен гърч (> 5 min), или • повтарящи се клинично проявен или на ЕЕГ или електрически гърчове без връщане на изходното ниво между тях, Или моторни находки^b: • дълбока фокална моторна слабост, като хемипареза или парепареза, Или повишено ВЧН/церебрален оток^b с признаци/симптоми, като: • дифузен церебрален оток при неврологично образно изследване, или • децеребрационна или декортикационна поза, или • парализа на черепен нерв VI, или • папиледема, или • триада на Cushing.	Започнете неседативни противогърчови лекарства (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове. Започнете дексаметазон 20 mg i.v. на всеки 6 часа. Ако няма подобрение след 24 часа или има влошаване на неврологичната токсичност, преминете към метилпреднизолон във висока доза (1 до 2 g, повтаряна на всеки 24 часа, ако има нужда; намалявайте постепенно според клиничните показания). Обмислете циклофосфамид 1,5 g/m². Ако има съмнение за мозъчен оток, обмислете хипервентилация и хиперосмоларна терапия. Прилагайте метилпреднизолон във висока доза (1 до 2 g, повтаряйте на всеки 24 часа, ако има нужда; намалявайте постепенно според клиничните показания) и циклофосфамид 1,5 g/m².

ЕЕГ = електроенцефалограма; ICE = енцефалопатия, свързана с имунни ефекторни клетки; ВЧН = вътречерепно налягане

* Определяне на степента съгласно критериите за определяне степента на неврологична токсичност на NCI CTCAE и ICANS/ASTCT. 2019 (Lee et.al, 2019).

^a Лечението се определя от най-тежкото събитие, на което не може да се припише никаква друга причина.

⁶ Ако пациентът може да бъде събуден и може да направи оценката по ICE, оценете: ориентация (ориентиран по отношение на година, месец, град, болница = 4 точки); именуване (имената на 3 предмета, напр. посочва към часовник, химикалка, копче = 3 точки); изпълнява команди (напр. „покажете ми 2 пръста“ или „затворете си очите и си покажете езика“ = 1 точка); писане (възможност да напише стандартно изречение = 1 точка); и внимание (обратно броене от 100 по десетици = 1 точка). Ако пациентът не може да бъде събуден и не може да направи оценката по ICE (ICANS степен 4) = 0 точки.

^b Не може да се припише на друга причина.

Продължителни цитопении

При пациентите може да се проявят продължителни цитопении за няколко седмици след химиотерапия за лимфоцитно изчерпване и инфузия на Абесма (вж. точка 4.8). Кръвната картина трябва да се наблюдава преди и след инфузията на Абесма. Цитопениите трябва да се

лекуват с миелоиден растежен фактор и кръвопреливания в съответствие с ръководствата на лечебното заведение.

Инфекции и фебрилна неутропения

Абеста не трябва да се прилага при пациенти с активни инфекции или възпалителни заболявания. Тежки инфекции, включително животозастрашаващи или летални инфекции, са възникнали при пациенти след получаване на Абеста (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция преди и след инфузията на Абеста и да се лекуват съответно. Трябва да се приложат профилактични, превантивни и/или терапевтични антимикробни средства в съответствие с насоките на лечебното заведение.

Наблюдавана е фебрилна неутропения при пациенти след инфузия на Абеста (вж. точка 4.8) и тя може да възникне едновременно с CRS. В случай на фебрилна неутропения трябва да се направи оценка за инфекция и да се лекува с широкоспектърни антибиотици, течности и други поддържащи грижи според медицинските показания.

Вирусна реактивация

След приложение на Абеста е възникнала инфекция с цитомегаловирус (CMV), водеща до пневмония и смърт (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават и лекуват за инфекция с CMV в съответствие с клиничните насоки.

При пациенти, лекувани с лекарствени продукти, насочени срещу плазмоцитите, може да се получи реактивация на HBV, която в някои случаи води до фулминантен хепатит, чернодробна недостатъчност и смърт (вж. точка 4.8).

Преди вземането на клетки за производство на продукта трябва да се направи скрининг за CMV, HBV, активна инфекция с HIV и активна инфекция с HCV (вж. точка 4.2).

Хипогамаглобулинемия

Плазмоцитна аплазия и хипогамаглобулинемия могат да възникнат при пациентите, получаващи лечение с Абеста (вж. точка 4.8). Нивата на имуноглобулин трябва да се наблюдават след лечение с Абеста и да се контролират според насоките на лечебното заведение, включително чрез противоифекционни предпазни мерки, антибиотична или антивирусна профилактика и имуноглобулинова заместителна терапия.

Вторични злокачествени образувания, включително от Т-клетъчен произход

Пациентите, лекувани с Абеста, могат да развият вторични злокачествени заболявания. След лечение на хематологични злокачествени заболявания с BCMA- или CD19-насочена CAR Т-клетъчна терапия, включително Абеста, е съобщено за развитие на злокачествени заболявания, свързани с Т-клетките. Злокачествени заболявания, свързани с Т-клетките, включително CAR-положителни злокачествени заболявания, са съобщавани в рамките на седмици и до няколко години след приложение на CD19- или BCMA-насочена CAR Т-клетъчна терапия. Налице са случаи с летален изход. Пациентите трябва да се наблюдават пожизнено за вторични злокачествени заболявания. В случай на възникване на вторично злокачествено заболяване от Т-клетъчен произход, свържете се с компанията, за да получите инструкции за вземане на проби от тумора за анализ.

Реакции на свръхчувствителност

Възможна е поява на алергични реакции при инфузия на Абеста. Сериозните реакции на свръхчувствителност, в това число анафилаксия, могат да се дължат на диметил сулфоксид (DMSO), помощно вещество в Абеста. Пациентите, които преди това не са били с експозиция на DMSO, трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Жизнените показатели (кръвно налягане,

сърдечна честота и насищане с кислород) и появата на какъвто и да е симптом трябва да се наблюдават преди началото на инфузията, приблизително на всеки десет минути по време на инфузията и на всеки час в продължение на 3 часа след инфузията.

Трансмисия на инфекциозен агент

Въпреки че Абесма е тестван за стерилност и микоплазми, съществува риск от трансмисия на инфекциозни агенти. Поради това медицинските специалисти, които прилагат Абесма, трябва да наблюдават пациентите за признаци и симптоми на инфекции след лечението и при необходимост да ги лекуват по подходящ начин.

Повлияване на резултати от вирусологични тестове

Поради ограничени на брой и къси участъци с идентична генетична информация при лентивирусния вектор, използван за създаване на Абесма и HIV, някои тестове за HIV, базирани на нуклеинова киселина (NAT), може да дадат фалшиво положителни резултати.

Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

Пациентите, лекувани с Абесма, не трябва да даряват кръв, органи, тъкани и клетки за трансплантация.

Дългосрочно проследяване

Очаква се пациентите да бъдат заведени в регистър, за да се разбере по-добре дългосрочната безопасност и ефикасност на Абесма.

Помощни вещества

Това лекарство съдържа до 33 mmol (752 mg) натрий на доза, които са еквивалентни на 37,6% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием 2 g натрий на СЗО за възрастен.

Това лекарство съдържа до 7 mmol (274 mg) калий на доза. Това трябва да се има предвид при пациенти с намалена бъбречна функция или пациенти на диета с контролиран калий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

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

Употреба на тоцилизумаб или ситуксимаб и кортикостероиди

Някои пациенти се нуждаят тоцилизумаб или ситуксимаб и/или кортикостероид за лечение на CRS (вж. точка 4.8). Използването на тоцилизумаб или ситуксимаб и/или кортикостероиди за овладяване на CRS е по-често при пациенти с по-висока клетъчна експанзия.

В проучването KarMMA-3 пациентите с CRS, лекувани с тоцилизумаб или ситуксимаб, имат по-високи нива на клетъчна експанзия на Абесма, измерени съответно чрез 3,1-кратно и 2,9-кратно по-високата медиана на $C_{\max}$ (N = 156) и на $AUC_{0-28\text{дни}}$ (N = 155), в сравнение с пациенти, които не са получавали тоцилизумаб или ситуксимаб (N = 64 за $C_{\max}$ и N = 63 за $AUC_{0-28\text{дни}}$). Пациенти с CRS, лекувани с кортикостероиди, са имали по-високи нива на клетъчна експанзия на Абесма, измерени съответно чрез 2,3-кратно и 2,4-кратно по-високата медиана на $C_{\max}$ (N = 60) и на $AUC_{0-28\text{дни}}$ (N = 60), в сравнение с пациенти, които не са получавали кортикостероиди (N = 160 за $C_{\max}$ и N = 158 за $AUC_{0-28\text{дни}}$).

Аналогично, в проучването KarMMa пациенти с CRS, лекувани с тоцилизумаб, са имали по-високи нива на клетъчна експанзия на Абеста, измерени съответно чрез 1,4-кратно по-високата медиана на $C_{\max}$ ($N = 66$) и 1,6-кратно по-високата $AUC_{0-28 \text{ дни}}$ ($N = 65$), в сравнение с пациенти, които не са получавали тоцилизумаб ($N = 61$ за $C_{\max}$ и $N = 60$ за $AUC_{0-28 \text{ дни}}$). Пациенти с CRS, лекувани с кортикостероиди, са имали по-високи нива на клетъчна експанзия на Абеста, измерени съответно чрез 1,7-кратно по-високата медиана на $C_{\max}$ ($N = 18$) и 2,2-кратно по-високата $AUC_{0-28 \text{ дни}}$ ($N = 18$), в сравнение с пациенти, които не са получавали кортикостероиди ($N = 109$ за $C_{\max}$ и $N = 107$ за $AUC_{0-28 \text{ дни}}$).

Живи ваксини

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Статусът по отношение на бременност при жените с детероден потенциал трябва да бъде потвърден с тест за бременност преди започването на лечение с Абеста.

Вижте информацията за предписване (кратка характеристика на продукта) на флударабин и циклофосфамид за информация относно нуждата от ефективна контрацепция при пациенти, които получават химиотерапия за лимфоцитно изчерпване.

Няма достатъчно данни за експозицията, за да се даде препоръка относно продължителността на контрацепцията след лечение с Абеста.

Бременност

Липсват данни от употребата на идекабтаген виклевцел при бременни жени. Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност при животни с идекабтаген виклевцел за оценка дали той може да причини фетално увреждане, когато се прилага на бременна жена (вж. точка 5.3).

Не е известно дали идекабтаген виклевцел има потенциала да се предава на плода. Въз основа на механизма на действие, ако трансдуцираните клетки преминат през плацентата, те може да предизвикат фетална токсичност, включително плазмоцитна аплазия или хипогамаглобулинемия. Следователно Абеста не се препоръчва по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Бременните жени трябва да бъдат уведомени за потенциалните рискове за плода. Бременност след терапия с Абеста трябва да се обсъди с лекуващия лекар.

Трябва да се обмисли оценка на нивата на имуноглобулин при новородени деца от майки, лекувани с Абеста.

Кърмене

Не е известно дали идекабтаген виклевцел се екскретира в кърмата или преминава в кърмачето. Не може да се изключи риск за кърмачето. Кърмачките трябва да бъдат уведомени за потенциалния риск за кърмачето.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на идекабтаген виклевцел върху фертилитета. Ефектите на идекабтаген виклевцел върху фертилитета при мъже и жени не са оценени в проучвания върху животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Абеста повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Поради потенциала за неврологични нежелани реакции, включително промяна на психичния статус или гърчове при Абеста, пациентите, получаващи Абеста, трябва да се въздържат от шофиране или работа с тежки или потенциално опасни машини в продължение на поне 8 седмици след инфузия на Абеста или до отшумяване на неврологичните нежелани реакции.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Данните за безопасност, описани в тази точка, отразяват експозицията на Абеста в проучванията KarMMa, CRB-401 и KarMMa-3, в които 409 пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом са получавали Абеста. В KarMMa (N = 128) и CRB-401 (N = 56) медианата на продължителността на проследяване (от инфузията на Абеста до датата на заключване на данните) е 20,8 месеца. В KarMMa-3 (N = 225) медианата на продължителността на проследяване е 29,3 месеца.

Най-честите нежелани реакции ($\geq 20\%$) включват CRS (84,6%), неутропения (80,0%), анемия (63,6%), тромбоцитопения (55,0%), инфекции - с неуточнен патоген (43,8%), хипофосфатемия (33,3%), диария (33,0%), левкопения (32,8%), хипокалиемия (32,0%), умора (29,8%), гадене (28,1%), лимфопения (26,9%), пирексия (24,7%), инфекции - вирусни (23,2%), главоболие (22,5%), хипокалциемия (22,0%), хипомагнизиemia (21,3%) и артралгия (20,0%); други чести нежелани реакции, възникващи с по-малка честота и считани за клинично важни, включват хипотония (18,6%), инфекция на горните дихателни пътища (15,6%), хипогамаглобулинемия (13,7%), фебрилна неутропения (11,2%), пневмония (11,0%), тремор (5,6%), сънливост (5,6%), енцефалопатия (3,4%), синкоп (3,2%), и афазия (2,9%).

Сериозни нежелани реакции са възникнали при 57,2% от пациентите. Най-честите сериозни нежелани реакции ($\geq 5\%$) включват CRS (10,3%) и пневмония (7,1%); други сериозни нежелани реакции, възникващи с по-малка честота и считани за клинично важни, включват фебрилна неутропения (4,2%), пирексия (3,7%); неутропения (2,7%), сепсис (2,7%), състояние на обърканост (2,4%), хемофагоцитна лимфохистиоцистоза (1,7%), тромбоцитопения (1,5%), енцефалопатия (1,5%), диспнея (1,5%), припадъци (1,0%), промени в психичното състояние (1,0%), хипоксия (0,7%), и дисеминирана интраваскуларна коагулация (0,5%).

Най-честите нежелани реакции ($\geq 5\%$) от Степен 3 или 4 са неутропения (77,3%), анемия (50,9%), тромбоцитопения (42,5%), левкопения (31,5%), лимфопения (25,9%), хипофосфатемия (19,8%), инфекции - с неуточнен патоген (15,2%), фебрилна неутропения (10,5%), инфекции - вирусни (7,6%), пневмония (6,8%), хипертония (6,6%), хипокалциемия (5,6%), и инфекции – бактериални (5,4%).

Нежеланите реакции Степен 3 или 4 по-често са наблюдавани в рамките на първите 8 седмици след инфузията (93,2%) отколкото след 8 седмици след инфузията (58,1%). Най-често съобщаваните нежелани реакции от Степен 3 или 4 в рамките на първите 8 седмици след инфузията са неутропения (75,8%), анемия (47,4%), тромбоцитопения (38,6%), левкопения (30,3%), лимфопения (23,5%) и хипофосфатемия (18,3%).

Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 3 са обобщени нежеланите реакции, наблюдавани в клиничните проучвания при 409 пациенти, лекувани с Абеста в рамките на допустимия дозов диапазон от 150 до 540 x 10⁶ CAR-положителни Т-клетки (вж. Таблица 6 в точка 5.1 за съответния дозов диапазон на CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки в проучването KarMMa) и от постмаркетингови съобщения. Нежеланите реакции са изброени по системно-органен клас съгласно MedDRA и по честота. Честотите се определят, както следва: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3. Нежелани реакции, наблюдавани при пациенти, лекувани с Абеста

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота за всички степени
Инфекции и инфестации ^a	Инфекции – бактериални Инфекции – вирусни Инфекции – от неуточнени патогени Инфекции – гъбични	Много чести Много чести Много чести Чести
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)	Вторично злокачествено заболяване от Т-клетъчен произход	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения Левкопения Тромбоцитопения Фебрилна неутропения Лимфопения Анемия Дисеминирана интравазална коагулация	Много чести Много чести Много чести Много чести Много чести Много чести Чести
Нарушения на имунната система	Синдром на освобождаване на цитокини Хипогамаглобулинемия Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза*	Много чести Много чести Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипофосфатемия Хипокалиемия Хипонатриемия Хипокалциемия Хипоалбуминемия Намален апетит Хипомагнезиемия	Много чести Много чести Много чести Много чести Много чести Много чести Много чести
Психични нарушения	Безсъние Делир ^b	Много чести Чести

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота за всички степени
Нарушения на нервната система	Енцефалопатия ^б Главоболие* Замаяност ^г Афазия ^д Атаксия ^е Двигателна дисфункция ^ж Тремор Гърч Хемипареза Невротоксичен синдром, свързан с имунни ефекторни клетки**	Много чести Много чести Много чести Чести Чести Чести Чести Чести Нечести Нечести
Сърдечни нарушения	Тахикардия* Предсърдно мъждене*	Много чести Чести
Съдови нарушения	Хипертония Хипотония* ^з	Много чести Много чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея Кашлица Белодробен едем Хипоксия*	Много чести Много чести Чести Чести
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане Диария Гадене Запек Стомашно-чревен кръвоизлив ^и	Много чести Много чести Много чести Много чести Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия Миалгия	Много чести Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия* Умора* ^й Едем ^к Втрисане* Астения	Много чести Много чести Много чести Много чести Чести
Изследвания	Повишена аланин аминотрансфераза Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена алкална фосфатаза в кръвта Повишен С-реактивен протеин*	Много чести Много чести Чести Чести

* Реакция, която е съобщена като проява на CRS.

** Събитието не е систематично събирано в клинични изпитвания.

^а Нежеланите събития от системо-органния клас „Инфекции и инфестации“ са групирани по вид патоген и избрани клинични синдроми.

^б Делир включва делир, дезориентация, ажитираност, халюцинация, безпокойство.

^в Енцефалопатия включва амнезия, брадифрения, когнитивно разстройство, състояние на обърканост, потиснато ниво на съзнание, разстройство на вниманието, дискалкулция, дисграфия, енцефалопатия, несвързана реч, летаргия, нарушение на паметта, психично увреждане, промени в психичното състояние, метаболитна енцефалопатия, невротоксичност, сънливост, ступор.

^г Замаяност включва замаяност, пресинкоп, синкоп, световъртеж.

^д Афазия включва афазия, дизартрия, забавен говор и нарушение на говора.

^е Атаксия включва атаксия, дисметрия, нарушение на походката.

^ж Моторна дисфункция включва моторна дисфункция, мускулни спазми, мускулна слабост, паркинсонизъм.

^з Хипотония включва хипотония, ортостатична хипотония.

^и Стомашно-чревен кръвоизлив включва стомашно-чревен кръвоизлив, кървене на венците, хематохезия, хемороидален кръвоизлив, мелена, кръвоизлив в устата.

^й Умора включва умора, общо неразположение.

^к Едем включва едем, периферен едем, лицев едем, генерализиран едем, периферен оток.

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на освобождаване на цитокини

В комбинираните проучвания (KarMMa, CRB-401 и KarMMa-3) CRS е възникнал при 84,6% от пациентите, получаващи Абесма. CRS Степен 3 или по-висока (Lee et al, 2014) е възникнал при 5,1% от пациентите, с фатален (Степен 5) CRS, съобщен при 0,7% от пациентите. Медианата на времето до възникване, за всяка степен, е 1 ден (диапазон: 1 до 17) и медианата на продължителността на CRS е 4 дни (диапазон: 1 до 63).

Най-честите прояви на CRS ($\geq 10\%$) включват пирексия (82,6%), хипотония (29,1%), тахикардия (24,7%), втрисане (18,8%), хипоксия (15,9%), главоболие (11,2%) и повишен С-реактивен протеин (10,5%). Реакции от Степен 3 или по-висока, които могат да се наблюдават във връзка с CRS, включват предсърдно мъждене, синдром на нарушена капилярна пропускливост, хипотония, хипоксия и HLH/MAS.

От 409 пациенти 59,7% са получили тоцилизумаб, 37,2% са получили една доза, а 22,5% са получили повече от 1 доза тоцилизумаб за лечение на CRS. Като цяло, 22,7% от пациентите са получили най-малко 1 доза кортикостероиди за лечение на CRS. От 92 пациенти в KarMMa и CRB-401, които са получили таргетната доза от 450×10^6 CAR-положителни Т-клетки, 54,3% от пациентите са получили тоцилизумаб и 22,8% са получили най-малко 1 доза кортикостероиди за лечение на CRS. От 225-мата пациенти в KarMMa-3, които са получили инфузия на Абесма, 71,6% от пациентите получават тоцилизумаб, а 28,4% получават най-малко 1 доза кортикостероиди за лечението на CRS. Вижте точка 4.4 за насоки относно наблюдение и лечение.

Неврологични нежелани реакции, включително ICANS

В сборните проучвания при 409 пациенти, независимо от определените от изследователите невротоксичности, най-честите неврологични или психични нежелани реакции ($\geq 5\%$) включват главоболие (22,5%), замаяност (12,5%), състояние на обърканост (11,0%), безсъние (10,3%), тревожност (5,9%), тремор (5,6%) и сънливост (5,6%). Други неврологични нежелани реакции, възникващи с по-ниска честота и считани за клинично важни, включват енцефалопатия (3,4%) и афазия (2,9%).

Установената от изследователите невротоксичност, която е основният метод за оценка на CAR Т-клетъчно свързана невротоксичност в проучванията KarMMa и KarMMa-3, е възникнала при 57 (16,1%) от 353 пациенти, получаващи Абесма, включително Степен 3 или 4 при 3,1% от пациентите (без събития от Степен 5). Медианата на времето до възникване на първата реакция е 3 дни (диапазон: 1 до 317; един пациент е развил енцефалопатия на Ден 317 в резултат от влошаване на пневмония и колит, предизвикан от *Clostridium Difficile*). Медианата на продължителността е 3 дни (диапазон: 1 до 252; един пациент е развил невротоксичност [най-висока Степен 3] 43 дни след инфузия на ide-cel, която отшумява след 252 дни). Като цяло 7,1% от пациентите са получили най-малко 1 доза кортикостероид за лечение на CAR Т-клетъчно свързана невротоксичност.

В KarMMa при всички таргетни нива на дозата 7,8% от пациентите са получили най-малко 1 доза кортикостероиди за лечението на невротоксичност, свързана с CAR Т-клетки, докато при таргетната доза 450×10^6 CAR-положителни Т-клетки 14,8% от пациентите са получили най-малко 1 доза кортикостероиди.

В KarMMa-3 при всички пациенти, които са получили инфузия на Абесма в таргетния диапазон на дозата, 6,7% от пациентите са получили най-малко 1 доза кортикостероид за лечението на невротоксичност, свързана с CAR Т-клетки.

От 353-мата пациенти в проучванията KarMMa и KarMMa-3 най-честите прояви на установена от изследователите невротоксичност ($\geq 2\%$) включват състояние на обърканост (8,5%), енцефалопатия (3,4%), сънливост (2,8%), афазия (2,5%), тремор (2,3%), нарушено внимание (2,0%) и дисграфия (2,0%). Вижте точка 4.4 за насоки относно наблюдение и лечение.

Фебрилна неутропения и инфекции

В сборните проучвания инфекции са възникнали при 62,8% от пациентите. Инфекции от Степен 3 или 4 са възникнали при 23,2% от пациентите. Инфекции от Степен 3 или 4 с неуточнен патоген са възникнали при 15,2%, вирусни инфекции при 7,6%, бактериални инфекции при 4,6% и гъбични инфекции при 1,2% от пациентите. Летални инфекции с неуточнен патоген са съобщени при 2,0% от пациентите, 0,7% от пациентите са имали летални гъбична или вирусна инфекция, а 0,2% от пациентите са имали летална бактериална инфекция. Вижте точка 4.4 за насоки за наблюдение и лечение.

Наблюдавана е фебрилна неутропения (Степен 3 или 4) при 10,8% от пациентите след инфузия на Абесма. Фебрилната неутропения може да възникне едновременно с CRS. Вижте точка 4.4 за насоки за наблюдение и лечение.

Продължителна цитопения

При пациентите може да се проявят продължителни цитопении след химиотерапия за лимфоцитно изчерпване и инфузия на Абесма. В комбинираните проучвания 38,2% от 395-те пациенти, които са имали неутропения Степен 3 или 4, и 71,3% от 230-те пациенти, които са имали тромбоцитопения Степен 3 или 4 през първия месец след инфузията на Абесма, не са се възстановили до последната оценка през първия месец. Сред 151 пациенти с неутропения без възстановяване до месец 1 88,7% са се възстановили от неутропения Степен 3 или 4 с медиана на времето до възстановяване 1,9 месеца след инфузията на Абесма. От 164-те пациенти с тромбоцитопения без възстановяване до месец 1 79,9% са се възстановили от тромбоцитопения Степен 3 или 4 с медиана на времето до възстановяване 2,0 месеца. Вижте точка 4.4 за насоки за наблюдение и лечение.

Хипогамаглобулинемия

Хипогамаглобулинемия е съобщена при 13,7% от пациентите, лекувани с Абесма в комбинираните проучвания, с медиана на времето до началото от 90 дни (диапазон от 1 до 326). Вижте точка 4.4 за насоки за наблюдение и лечение.

Имуногенност

Абесма има потенциала да индуцира анти-CAR антитела. В клиничните проучвания хуморалната имуногенност на Абесма е измервана чрез определяне на анти-CAR антитяло в серума преди и след приложение. В сборните проучвания KarMMa, CRB-401 и KarMMa-3 при 3,2% от пациентите има положителни резултати за анти-CAR антитела преди инфузията, а след инфузията анти-CAR антитела са открити при 56,2% от пациентите. Няма данни, че наличието на анти-CAR антитела – предварително съществуващи или след инфузията – влияят върху клетъчната експанзия, безопасността или ефективността на Абесма.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Има ограничени данни за предозиране с Абесма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични средства, АТС код: L01XL07

Механизъм на действие

Абесма е Т-клетъчна терапия, положителна за химерен антигенен рецептор (CAR), таргетна срещу В-клетъчния матурационен антиген (BCMA), който е експресиран на повърхността на нормалните и малигнените плазмоцити. Конструкцията на CAR включва анти-BCMA scFv-таргетиран домейн за антигенна специфичност, трансмембранен домейн, CD3-зета домейн за Т-клетъчна активация и 4-1BB костимулиращ домейн. Антиген-специфичната активация на Абесма води до пролиферация на CAR-положителни Т-клетки, секреция на цитокини и последващо цитолитично убиване на клетките, експресиращи BCMA.

Клинична ефикасност и безопасност

KarMМа-3

KarMМа-3 е открито, многоцентрово, рандомизирано, контролирано проучване за оценка на ефикасността и безопасността на Абесма в сравнение със стандартни схеми при възрастни пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом, които са получили две до четири предходни антимиеломни схеми, включително имуномодулиращо средство, протеазомен инхибитор и даратумумаб, и са били рефрактерни на последната антимиеломна схема. Стандартна схема е определена за всеки пациент преди рандомизацията в зависимост от последното му антимиеломно лечение. Стандартните схеми се състоят от даратумумаб, помалидомид, дексаметазон (DPd), даратумумаб, бортезомиб, дексаметазон (DVd), иксазомиб, леналидомид, дексаметазон (IRd), карфилзомиб, дексаметазон (Kd) или елотузумаб, помалидомид, дексаметазон (EPd). При пациентите, рандомизирани в рамото на Абесма, определената стандартна схема трябва да се използва като мостова [бриджинг] терапия, ако е клинично показано.

Проучването включва пациенти, които са постигнали отговор (минимален отговор или подобър) на най-малко 1 предишна схема на лечение и са имали функционален статус по ECOG 0 или 1. Проучването изключва пациенти със засягане на ЦНС от миелом, анамнеза за разстройства на ЦНС (напр. гърчове), предходна алогенна SCT или предходно лечение с каквито и да е терапевтични средства, основани на генна терапия, за рак, изследователска клетъчна терапия за рак или таргетната терапия с BCMA, продължаващо лечение с имunosупресанти, клирънс на серумния креатинин $< 45 \text{ ml/min}$, серумна аспартат аминотрансфераза (AST) или аланин аминотрансфераза (ALT) $> 2,5$ пъти над горната граница на нормата и левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) $< 45\%$. Изключени са също пациенти, ако абсолютният брой неутрофили е $< 1000/\mu\text{l}$ и броят тромбоцити е $< 75\,000/\mu\text{l}$ при пациенти, при които $< 50\%$ от нуклеарните клетки от костния мозък са плазмени клетки, и ако броят на тромбоцитите е $< 50\,000/\mu\text{l}$ при пациенти, при които $\geq 50\%$ от нуклеарните клетки на костния мозък са плазмени клетки.

Пациентите са рандомизирани 2:1 да получават или Абесма (N = 254), или стандартни схеми (N = 132) за рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом. Рандомизацията е стратифицирана по възраст, брой предходни антимиеломни схеми и високорискови цитогенетични аномалии. На пациентите, получаващи стандартни схеми, е позволено да получават Абесма при потвърдена прогресия на заболяването.

Пациентите, рандомизирани на Абесма, трябва да получат химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, състояща се от инфузия на циклофосфамид ($300 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ дневно за 3 дни) и инфузия на флударабин ($30 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ дневно за 3 дни), като започнат 5 дни преди датата на таргетната инфузия на Абесма. Между аферезата и до 14 дни преди началото на

химиотерапията за лимфоцитно изчерпване се допуска до 1 цикъл DPd, DVd, IRd, Kd или EPd противоракова терапия за контрол на заболяването (мостова терапия).

От 254-мата пациенти, рандомизирани на Абесма, 249 (98%) пациенти са подложени на левкофереза, а 225 (88,6%) пациенти получават Абесма. От тези 225 пациенти 192 (85,3%) получават мостова терапия. Двадесет и девет пациенти не са получили Абесма поради смърт ($n = 4$), нежелано събитие ($n = 5$), оттегляне на пациента ($n = 2$), решение на лекаря ($n = 7$), непостигане на лечебните критерии за химиотерапия за лимфоцитно изчерпване ($n = 8$) или производствен неуспех ($n = 3$).

Допустимият дозов диапазон е 150 до 540×10^6 CAR-положителни Т-клетки. Медианата на действително получената доза е $445,3 \times 10^6$ CAR-положителни Т-клетки (диапазон: $174,9$ до $529,0 \times 10^6$ CAR-положителни Т-клетки). Медианата на времето от левкоферезата до наличността на продукта е 35 дни (диапазон: 24 до 102 дни), а медианата на времето от левкоферезата до инфузията е 49 дни (диапазон: 34 до 117 дни).

От 132-мата пациенти, рандомизирани на стандартни схеми, 126 (95,5%) получават лечение. Шест пациенти спират без да получат лечение поради прогресия на заболяването ($n = 1$), оттегляне на пациент ($n = 3$) или решение на лекаря ($n = 2$). На пациентите, които получават стандартни схеми, е позволено да получават Абесма по искане на изследователя, при потвърдена прогресия на заболяването от независимата комисия за преглед (independent review committee, IRC) на базата на критериите на Международната работна група за миелом (International Myeloma Working Group, IMWG) и потвърдена допустимост. От пациентите, отговарящи на критериите за допустимост, 69 (54,8%) са подложени на левкофереза, а 60 (47,6%) получават Абесма.

Таблица 4 обобщава характеристиките на пациента на изходното ниво и на заболяването в проучването KarMMa-3.

Таблица 4. Демографски характеристики на изходното ниво/характеристики на заболяването за пациенти в проучването KarMMa-3

Характеристики	Абесма (N = 254)	Стандартни схеми (N = 132)
Възраст (години)		
Медиана (мин., макс.)	63 (30; 81)	63 (42; 83)
≥ 65 години, n (%)	104 (40,9)	54 (40,9)
≥ 75 години, n (%)	12 (4,7)	9 (6,8)
Пол, мъжки, n (%)	156 (61,4)	79 (59,8)
Раса, n (%)		
Азиатска	7 (2,8)	5 (3,8)
Чернокожи	18 (7,1)	18 (13,6)
Бели	172 (67,7)	78 (59,1)
Функционален статус по ECOG, n (%)^a		
0	120 (47,2)	66 (50,0)
1	133 (52,4)	62 (47,0)
2	0	3 (2,3)
3	1 (0,4)	1 (0,8)
Пациенти с екстрамедуларен плазмочитом, n (%)	61 (24,0)	32 (24,2)

Характеристики	Абесма (N = 254)	Стандартни схеми (N = 132)
Време от първоначалната диагноза (години) n медиана (мин., макс.)	251 4,1 (0,6; 21,8)	131 4,0 (0,7; 17,7)
Предходна трансплантация на стволови клетки, n (%)	214 (84,3)	114 (86,4)
Цитогенетична аномалия на изходно ниво, n (%)^б		
Висок риск ^в	107 (42,1)	61 (46,2)
Невисок риск	114 (44,9)	55 (41,7)
Неоценяеми/липсващи	33 (13,0)	16 (12,1)
Ревизиран стадий по ISS на изходно ниво (произведен)^г, n (%)		
Стадий I	50 (19,7)	26 (19,7)
Стадий II	150 (59,1)	82 (62,1)
Стадий III	31 (12,2)	14 (10,6)
Неизвестен	23 (9,1)	10 (7,6)
Разпределение на предходни антимиеломни схеми, n (%)		
2	78 (30,7)	39 (29,5)
3	95 (37,4)	49 (37,1)
4	81 (31,9)	44 (33,3)
Рефрактерен статус спрямо предходни класове терапия, n (%)		
IMiD	224 (88,2)	124 (93,9)
Поротеазомен инхибитор (PI)	189 (74,4)	95 (72,0)
Анти-CD38 антители	242 (95,3)	124 (93,9)
Тройно рефрактерен^д, n (%)	164 (64,6)	89 (67,4)

ECOG = Източна кооперативна група по онкология (Eastern Cooperative Oncology Group); IMiD = имуномодулиращи средства; ISS = Международна система за стадиране (International Staging System); макс. = максимум; мин. = минимум

^а Всички участници имат скор по ECOG на скрининга 0 или 1, но скорът по ECOG може да бъде > 1 на изходното ниво.

^б Цитогенетичната аномалия на изходно ниво се базира на цитогенетиката на изходно ниво от централна лаборатория, ако е налична. Ако централна лаборатория не е налична или е неизвестна, е използвана цитогенетиката преди скрининга.

^в Като висок риск се определя делеция в хромозома 17p (del[17p]), транслокация, включваща хромозоми 4 и 14 (t[4;14]), или транслокация, включваща хромозоми 14 и 16 (t[14;16]).

^г Ревизирият стадий по ISS е получен посредством стадия по ISS на изходно ниво, цитогенетичната аномалия и серумната лактат дехидрогеназа.

^д Тройно рефрактерен се определя като рефрактерен на имуномодулиращо средство, протеазомен инхибитор и анти-CD38 анти тяло.

Първичната крайна точка за ефикасност е преживяемост без прогресия (progression free survival, PFS) според Единните критерии за отговор при мултиплен миелом (Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma) на IMWG, определена от независима комисия за преглед (IRC). Други мерки за ефикасност включват общата честота на отговор (overall response rate, ORR), общата преживяемост (overall survival, OS) и съобщаваните от пациентите резултати. При предварително определен междинен анализ на 80% информационна фракция с медиана на времето на проследяване 18,6 месеца Абесма показва статистически значимо подобрение на

PFS в сравнение с рамото на стандартни схеми; HR = 0,493 (95% ДИ: 0,38; 0,65, двустранна р-стойност < 0,0001). Резултатите от последващия първичен анализ (дадени в Таблица 5 и Фигура 1) с медиана на времето на проследяване 30,9 месеца, са в съответствие с междинния анализ.

Таблица 5. Резюме на резултатите за ефикасност от KarMMa-3 (популация с намерение за лечение, intent-to-treat population)

	Рамо на Абесма (N = 254)	Рамо на стандартни схеми (N = 132)
Преживяемост без прогресия		
Брой събития, n (%)	184 (72,4)	105 (79,5)
Медиана, месеци [95% ДИ] ^a	13,8 [11,8; 16,1]	4,4 [3,4; 5,8]
Коефициент на риска [95% ДИ] ^б	0,49 [0,38; 0,63]	
Обща честота на отговор		
n (%)	181 (71,3)	56 (42,4)
95% ДИ (%) ^г	(65,7; 76,8)	(34,0; 50,9)
CR или по-добър (sCR+CR)	111 (43,7)	7 (5,3)
sCR	103 (40,6)	6 (4,5)
CR	8 (3,1)	1 (0,8)
VGPR	45 (17,7)	15 (11,4)
PR	25 (9,8)	34 (25,8)
DOR, ако най-добрият отговор е CR		
N	111	7
Медиана, месеци [95% ДИ]	15,7 [12,1; 22,1]	24,1 [4,6; NA]
DOR, ако най-добрият отговор е PR		
N	181	56
Медиана, месеци [95% ДИ]	16,5 [12,0; 19,4]	9,7 [5,4; 15,5]
MRD-негативен статус от NGS и ≥ CR		
MRD процент на негативност, n (%) ^г	57 (22,4)	1 (0,8)
95% ДИ (%) ^б	(17,3; 27,6)	(0,0; 2,2)

ДИ=доверителен интервал; CR=пълнен отговор; DOR=продължителност на отговор; MRD=минимална резидуална болест; PR=частичен отговор; sCR=стриктен пълнен отговор; VGPR=много добър частичен отговор.

^a Оценка по Kaplan-Meier.

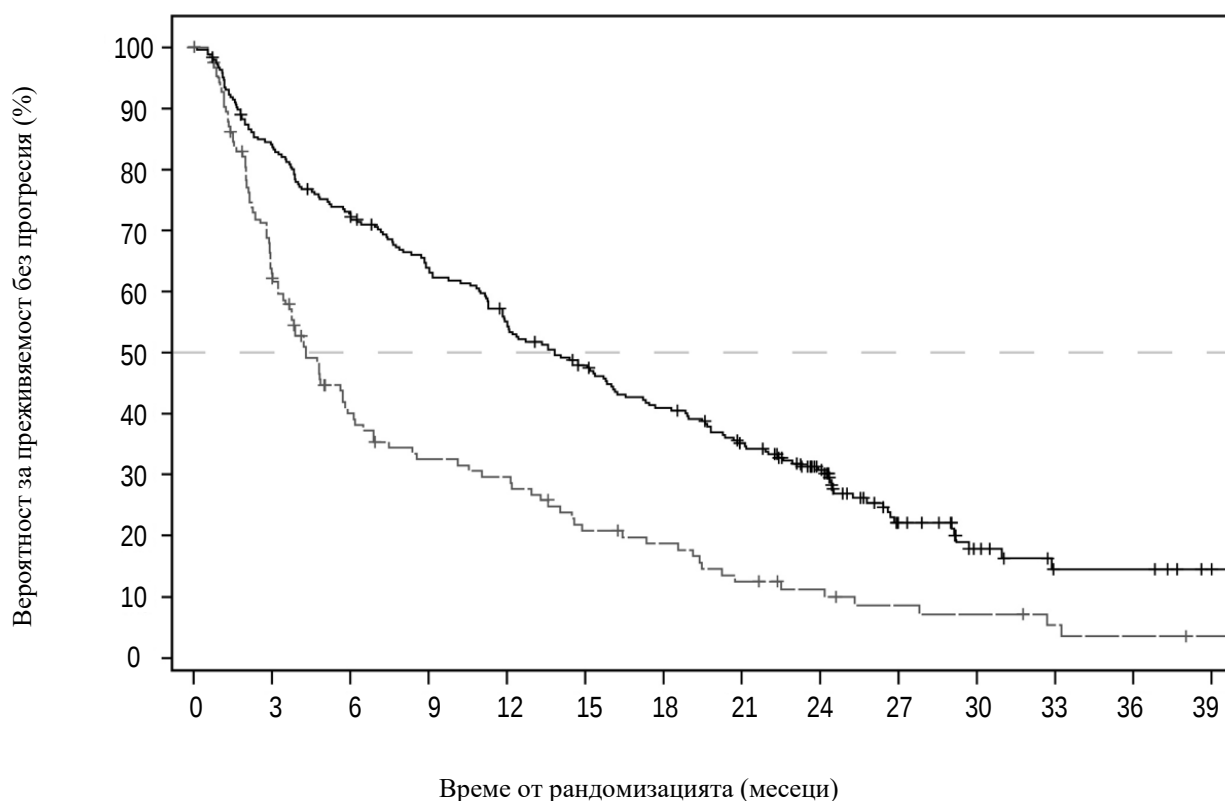
^b На базата на стратифицирания едновариатен модел на Cox за пропорционални рискове.

^c Двустранен доверителен интервал по метода на Wald.

^d MRD негативност се дефинира като делът от всички пациенти в популацията ITT, които постигат CR или стриктен CR и са MRD негативни във всяка времева точка в рамките на 3 месеца преди постигането на CR или стриктен CR до времето на прогресия или смърт. На базата на праг от 10⁻⁵ с използване на ClonoSEQ, модел на секвениране от следващо поколение (next-generation sequencing, NGS).

Фигура 1.

Графика на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия на базата на оценка от IRC в проучването KarMMa-3 (популация intent-to-treat)



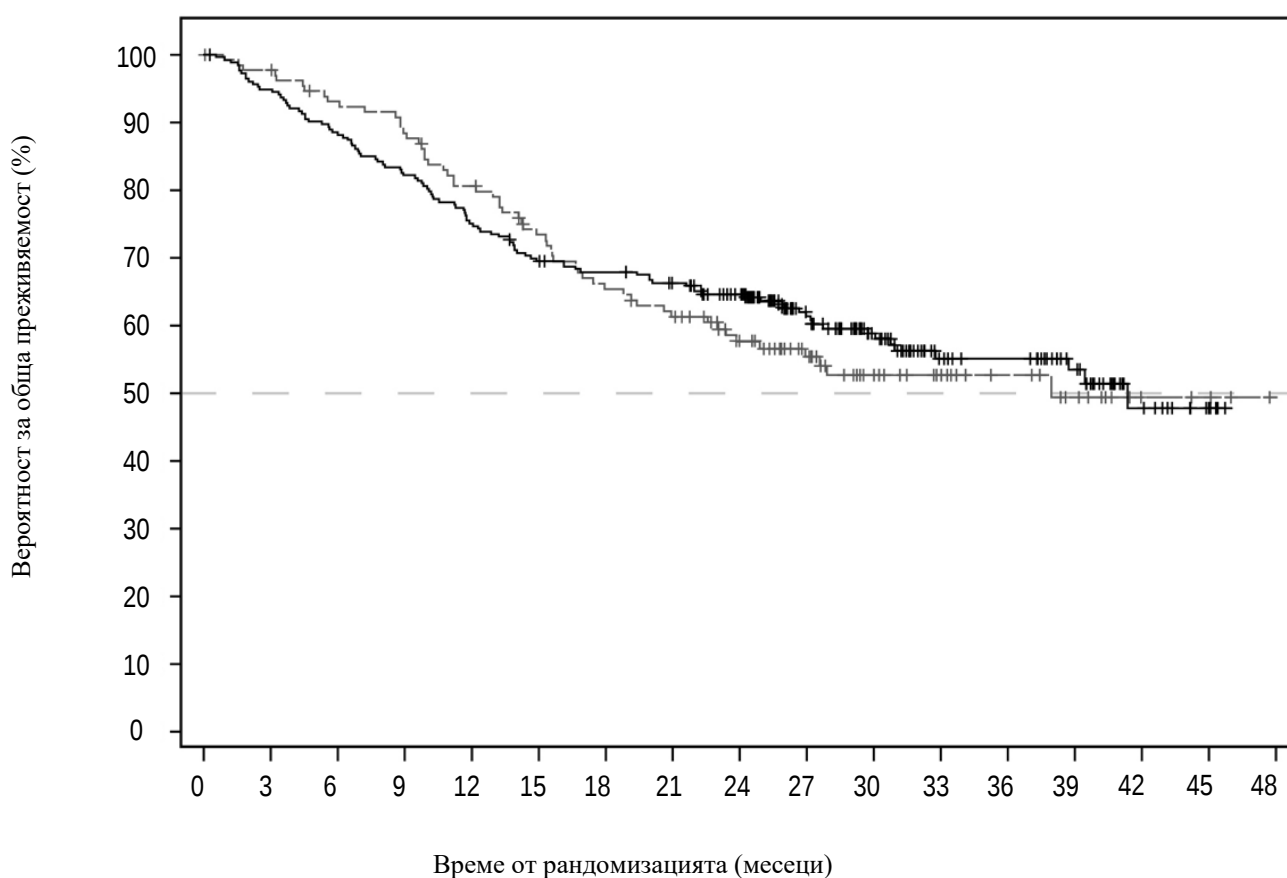
Брой участници в риск

— Абесма	254	206	177	153	131	111	94	77	54	25	14	7	7	2
- - - - Стандартни схеми	132	76	43	34	31	21	18	12	9	6	5	3	2	1

По времето на финалния анализ за PFS са постигнати 74% от планираните събития за OS. На пациентите, получавали стандартни схеми, е позволено да получават Абесма при потвърдена прогресия на заболяването, следователно данните за OS са „изкривени“ от 74 (56,1%) пациенти от рамото на стандартни схеми, които са получили Абесма като последваща терапия. Медианата на OS за Абесма е 41,4 месеца (95% ДИ: 30,9; NR) спрямо стандартните схеми 37,9 месеца (95% ДИ: 23,4; NR); HR = 1,01 (95% ДИ: 0,73; 1,40). Фигура 2 показва кривата по Kaplan-Meier за OS в популацията intent-to-treat (некоригирана за cross-over).

В сравнение с рамото на стандартни схеми (9/132; 6,8%) по-голям дял пациенти стигат до смърт в рамките на 6 месеца след рандомизацията в рамото на Абесма (30/254; 11,8%). От 30-те пациенти със събитие „ранна смърт“ в рамото на Абесма 17 пациенти никога не са получили лечение с Абесма, а 13 от тези 17 умират от прогресия на заболяването. Високорисковите фактори, като високорискови цитогенетични аномалии, R-ISS стадий III, наличие на екстрамедуларен плазмоцитом или висок туморен товар (вж. точка 4.4 за бързо прогресиращо заболяване), са свързани с по-висок риск от ранна смърт.

Фигура 2. Графика на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия на базата на оценка от IRC в проучването KarMMa-3 (популация intent-to-treat)



Брой участници в риск

— Абесма

254 240 223 208 190 175 169 161 143 103 75 48 44 30 13 4 0

---- Стандартни схеми

132 128 120 114 103 91 81 75 59 45 32 24 18 11 4 3 0

KarMMa

KarMMa е открито многоцентрово проучване с едно рамо за оценка на ефикасността и безопасността на Абесма при възрастни пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом, които са получавали най-малко 3 предходни анти-миеломни терапии, включително имуномодулиращо средство, протеазомен инхибитор и анти-CD38 антитяло и са били рефрактерни на последната терапевтична схема. Били са изключени пациенти с миеломно засягане на ЦНС, анамнеза за други терапии, насочени към ВСМА, алогенна SCT или предходна Т-клетъчна терапия, базирана на генна терапия или генетично модифицирана. Пациенти с анамнеза за разстройства на ЦНС (например гърчове), неадекватна чернодробна, бъбречна, костномозъчна, сърдечна, белодробна функция или текущо лечение с имуносупресори са били изключени.

Проучването се е състояло от предварително лечение (скрининг, левкофереза и мостова [бриджинг] терапия [при необходимост]); лечение (химиотерапия за лимфоцитно изчерпване и инфузия на Абесма); и последващо лечение (продължаващо) за най-малко 24 месеца след инфузията на Абесма или до документирана прогресия на заболяването, което е по-дълго. Периодът на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване е бил един 3-дневен цикъл на циклофосфамид (300 mg/m^2 i.v. инфузия дневно за 3 дни) и флударабин (30 mg/m^2 i.v. инфузия дневно за 3 дни), започващ 5 дни преди целевата дата за инфузията на Абесма. Пациентите са били хоспитализирани за 14 дни след инфузията на Абесма за наблюдение и лечение на потенциални CRS и невротоксичност.

От 140-те пациенти, които са били включени (т.е. подложени на левкофреза), 128 са получили инфузията на Абеста. От 140-те пациенти само един не е получил продукта вследствие на неуспешно производство. Единадесет други пациенти не са били лекувани с Абеста поради лекарско решение (n = 3), оттегляне на пациентите (n = 4), нежелани събития (n = 1), прогресия на заболяването (n = 1) или смърт (n = 2) преди получаване на Абеста.

Била е разрешена противоракова терапия за контрол на заболяването (мостова/бриджинг) между аферезата и лимфоцитното изчерпване с последна доза, прилагана най-малко 14 дни преди започване на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване. От 128-те пациенти, лекувани с Абеста, повечето пациенти (87,5%) са получавали противоракова терапия за контрол на заболяването по преценка на изследователя.

Таргетните дози в клиничното проучване са били 150, 300 или 450 x 10⁶ CAR-положителни Т-клетки на инфузия. Разрешеният дозов диапазон е бил 150 до 540 x 10⁶ CAR-положителни Т-клетки. Таблица 6 по-долу показва таргетните нива на дозата, използвани в клиничното проучване, базирани на общите CAR-положителни Т-клетки, и съответния диапазон на действително приложената доза, дефинирана като CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки.

Таблица 6. Обща доза CAR-положителни Т-клетки със съответния дозов диапазон на CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки (x10⁶) – проучване KarMMa

Таргетна доза въз основа на общите CAR-положителни Т-клетки, включително жизнеспособни и нежизнеспособни клетки (x10 ⁶)	CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки (x10 ⁶) (мин., макс.)
150	133 до 181
300	254 до 299
450	307 до 485

В Таблица 7 са обобщени характеристиките на пациентите и на заболяването на изходно ниво за популациите на включените и лекуваните пациенти в проучването.

Таблица 7. Демографски характеристики/характеристики на заболяването на изходно ниво за популацията в проучването – проучване KarMMa

Характеристика	Общо включени (N = 140)	Общо лекувани (N = 128)
Възраст (години)		
Медиана (мин., макс.)	60,5 (33, 78)	60,5 (33, 78)
≥ 65 години, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 години, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Пол, мъжки, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Раса, n (%)		
Азиатска	3 (2,1)	3 (2,3)
Чернокожи	8 (5,7)	6 (4,7)
Бели	113 (80,7)	103 (80,5)
Функционален статус по ECOG, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 ^a	3 (2,1)	3 (2,3)

Характеристика	Общо включени (N = 140)	Общо лекувани (N = 128)
Пациенти с екстрamedуларен плазмоцитом, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Време от първоначалната диагноза (години), медиана (мин., макс.)	6 (1,0; 17,9)	6 (1,0; 17,9)
Предходна трансплантация на стволови клетки, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Цитогенетичен висок риск на изходно ниво ^{б,в}	46 (32,9)	45 (35,2)
Ревизиран стадий по ISS на изходно ниво (произведен) ^г , n (%)		
Стадий I	14 (10,0)	14 (10,9)
Стадий II	97 (69,3)	90 (70,3)
Стадий III	26 (18,6)	21 (16,4)
Неизвестен	3 (2,1)	3 (2,3)
Брой предходни анти-миеломни терапии ^а , медиана (мин., макс.)	6 (3, 17)	6 (3, 16)
Тройно рефрактерен ^е , n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Креатининов клирънс (ml/min), n (%)		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 до < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 до < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 до < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

макс. = максимум; мин. = минимум

^а Тези пациенти са имали скор по ECOG < 2 на скрининга за пригодност, но впоследствие са се влошили до скор по ECOG ≥ 2 на изходно ниво преди започването на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване.

^б Цитогенетичната аномалия на изходно ниво се базира на цитогенетиката на изходно ниво от централна лаборатория, ако е налична. Ако централна лаборатория не е налична или е неизвестна, е използвана цитогенетика преди скрининга.

^в Като висок риск се определя делеция в хромозома 17p (del[17p]), транслокация, включваща хромозоми 4 и 14 (t[4;14]) или транслокация, включваща хромозоми 14 и 16 (t[14;16]).

^г Ревизирият стадий по ISS е получен посредством стадия по ISS на изходно ниво, цитогенетичната аномалия и серумната лактат дехидрогеназа.

^а Индукция с или без трансплантация на хематопоеични стволови клетки и с или без поддържаща терапия е считана за единична терапия.

^е Тройно рефрактерен се определя като рефрактерен на имуномодулиращо средство, протеазомен инхибитор и анти-CD38 анти тяло.

Медианата на времето от левкоферезата до наличност на продукта е била 32 дни (диапазон: 24 до 55 дни), а медианата на времето от левкоферезата до инфузията е била 40 дни (диапазон: 33 до 79 дни). Медианата на реалната получена доза сред всички таргетни дози в клиничното проучване е била 315,3 x 10⁶ CAR-положителни Т-клетки (диапазон 150,5 до 518,4).

Ефикасността е оценявана въз основа на обща честота на отговор (ORR), честота на пълен отговор (CR) и продължителност на отговор (DOR), определени от независима комисия за преглед. Други крайни точки за ефикасност включват минимална резидуална болест (MRD) с използване на секвениране от следващо поколение (NGS).

В Таблица 8 са показани резултатите за ефикасност сред таргетните дози в клиничното проучване (150 до 450 x 10⁶ CAR-положителни Т-клетки). Медианата на проследяването е била 19,9 месеца за всички пациенти, лекувани с Абесма.

Таблица 8. Обобщение на ефикасността въз основа на проучването KarMMa

	Включени ^a (N = 140)	Лекувана популация Таргетна доза Абесма (CAR-положителни Т-клетки)			
		150 x 10 ⁶ (N = 4)	300 x 10 ⁶ (N = 70)	450 x 10 ⁶ (N = 54)	Общо 150 до 450 x 10 ⁶ (N = 128)
Обща честота на отговор (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
95% ДИ ^b	59,4; 74,9	6,8; 93,2	56,4; 79,1	68,6; 90,7	65,8; 81,1
CR или по-добър, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
95% ДИ ^b	22,4; 37,6	0,6; 80,6	18,4; 40,6	25,9; 53,1	24,7; 40,9
VGPR или по-добър, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
95% ДИ ^b	40,3; 56,9	6,8; 93,2	32,4; 56,7	50,6; 77,3	44,5; 61,8
MRD-отрицателен статус^c и ≥ CR					
Въз основа на лекувани пациенти	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
95% ДИ	–	0,6; 80,6	14,8; 36,0	15,0; 39,7	17,8; 33,4
Време до отговор, n	94	2	48	44	94
Медиана (месеци)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Мин., макс.	0,5; 8,8	1,0; 1,0	0,5; 8,8	0,9; 2,0	0,5; 8,8
Продължителност на отговор (PR или по-добър)^d, n	94	2	48	44	94
Медиана (месеци)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
95% ДИ	8,0; 11,4	2,8; 28,8	5,4; 11,0	10,3; 17,0	8,0; 11,4

CAR = химерен антигенен рецептор; ДИ = доверителен интервал; CR = пълен отговор; MRD = минимална резидуална болест; NE = неоченьемо; PR = частичен отговор; sCR = стриктен пълен отговор; VGPR = много добър частичен отговор.

^a Всички пациенти, преминали левкофереза.

^b Дозата 150 x 10⁶ CAR-положителни Т-клетки не е част от одобрения дозов диапазон.

^c За „Общо (Лекувана популация“ и „Включена популация“): ДИ на Wald; за индивидуални нива на таргетна доза: точен ДИ на Clopper-Pearson.

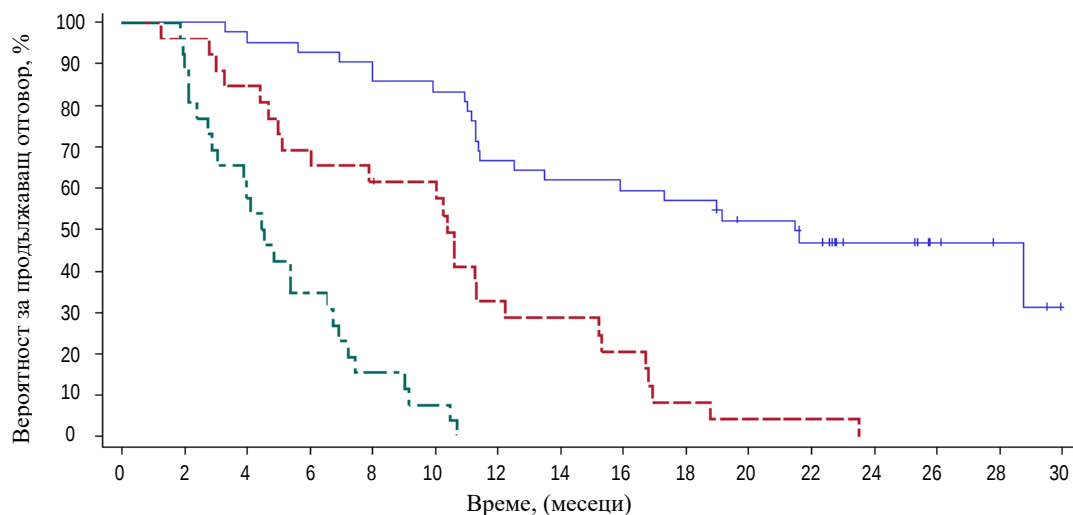
^d Въз основа на праг от 10⁻⁵ с използване на тест за секвениране от следващо поколение. 95% ДИ за процент негативност на MRD се използва точен ДИ на Clopper-Pearson за индивидуалните таргетни дозови нива и също за Лекуваната популация.

^e Медианата и 95% ДИ се основават на подход Kaplan-Meier.

Забележка: Целевата доза е 450 x 10⁶ CAR-положителни Т-клетки в рамките на диапазон от 150 до 540 x 10⁶ CAR-положителни Т-клетки. Дозата 150 x 10⁶ CAR-положителни Т-клетки не е част от одобрения дозов диапазон.

Кривата на Kaplan-Meier за продължителност на отговора чрез най-добрия общ отговор е показана на Фигура 3.

Фигура 3. Крива на Kaplan-Meier за продължителност на отговора въз основа на преглед от независима комисия за отговор според критериите на IMWG – чрез най-добрия общ отговор (популация, лекувана с Абесма – проучване KarMMa)



Пълен отговор или по-добър	42	42	40	39	36	35	28	26	25	24	20	17	10	6	3	0
Много добър частичен отговор	26	25	22	18	16	15	8	7	5	2	1	1	0	0	0	0
Частичен отговор	26	23	15	9	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

- Пълен отговор или по-добър (CR or better): Участници: 42; Събития: 23; Медиана: 21,45 (95% ДИ: 12,52; NE)
- - Много добър частичен отговор (VGPR): Участници: 26; Събития: 25; Медиана: 10,38 (95% ДИ: 5,09; 12,22)
- - Частичен отговор (PR): Участници: 26; Събития: 26; Медиана: 4,50 (95% ДИ: 2,86; 6,54)

ДИ = доверителен интервал; IMWG = Международна работна група за миеломи; NE = неоценяемо. Двама пациенти с дози от 150×10^6 CAR-положителни Т-клетки, които не са част от одобрения дозов диапазон, са включени във Фигура 3.

Специални популации

Старческа възраст

В клиничните изпитвания на Абесма 163 (39,9%) пациенти са били на 65-годишна възраст или повече, а 17 (4,2%) са били на 75-годишна възраст или повече. Не са наблюдавани клинично важни разлики в безопасността или ефективността на Абесма между тези пациенти и пациентите на възраст под 65 години.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Абесма във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на зрели В-клетъчни неоплазми (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

След инфузия на Абесма CAR-положителните Т-клетки пролиферират и преминават през бърза мулти-лог експанзия, следвана от би-експоненциален спад. Медианата на времето на максимална експанзия в периферната кръв (T_{max}) се получава 11 дни след инфузията.

Абеста може да персистира в периферната кръв до 1 година след инфузията.

Трансгенните нива с Абеста са били положително свързани с обективен туморен отговор (частичен отговор или по-добър). При пациенти, които са получавали Абеста в проучването КагММа-3, нивата на медианата на C_{max} при отговорили (N = 180) са приблизително 5,4-кратно по-високи в сравнение със съответните нива при неотговорили (N = 40). Медианата на $AUC_{0-28\text{ дни}}$ при отговорили пациенти (N = 180) е приблизително 5,5-кратно по-висока, отколкото при неотговорили (N = 38). При пациентите, които са получавали Абеста в проучването КагММа, медианата на нивата на C_{max} при отговорили (N = 93) са приблизително 4,5-кратно по-високи в сравнение със съответните нива при неотговорили (N = 34). Медианата на $AUC_{0-28\text{ дни}}$ при отговорили пациенти (N = 93) е приблизително 5,5-кратно по-висока, отколкото при неотговорили (N = 32).

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания при бъбречно или чернодробно увреждане с Абеста.

Ефекти на възрастта, теглото, пола или расата

Възрастта (диапазон: 30 до 81 години) не е имала влияние върху параметрите на експанзия на Абеста. Фармакокинетиката на Абеста при пациенти под 18-годишна възраст не е оценявана.

Пациенти с по-ниско телесно тегло имат по-висока клетъчна експанзия. Поради голямата променливост на фармакокинетичната клетъчна експанзия се счита, че общият ефект на теглото върху параметрите на експанзия на Абеста не е клинично значим.

Полът не е имал влияние върху параметрите на експанзия на Абеста.

Расата и етносът не са имали значимо влияние върху параметрите на експанзия на Абеста.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Абеста се състои от инженерно модифицирани човешки Т-клетки, поради което няма представителни *in vitro* тестове, *ex vivo* модели или *in vivo* модели, които могат да отразяват точно токсикологичните характеристики на продукта за употреба при хора. Поради това не са извършвани традиционни токсикологични проучвания, използвани при разработването на лекарства.

Не са провеждани проучвания за генотоксичност и канцерогенност.

In vitro проучвания за експанзия от здрави донори и пациенти не показват данни за трансформация и/или обезсмъртяване и няма преференциална интеграция в близост до гените, представляващи интерес, в Т-клетките в Абеста.

Като се има предвид естеството на продукта, не са провеждани неклинични проучвания на фертилитета, репродукцията и развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

CryoStor CS10 (съдържа диметил сулфоксид)

Натриев хлорид

Натриев глюконат

Натриев ацетат трихидрат

Калиев хлорид

Магнезиев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

1 година

Всеки сак трябва да се влее в рамките на 1 час от началото на размразяването. След размразяване обемът на продукта, предвиден за инфузия, трябва да се държи на стайна температура (20 °C – 25 °C).

6.4 Специални условия на съхранение

Абеста трябва да се съхранява и транспортира замразен в пари на течен азот (≤ -130 °C) и трябва да остане замразен, докато пациентът не стане готов за лечение, за да се гарантира наличието на жизнеспособни клетки за приложение на пациента. Размразеният лекарствен продукт не трябва да се замразява повторно.

За условията на съхранение след размразяване на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Сак(ове) за криосъхранение от етилен винил ацетат със запечатана допълнителна тръба, съдържащ(и) 10-30 ml (50 ml сак), 30-70 ml (250 ml сак) или 55-100 ml (500 ml сак) клетъчна дисперсия.

Всеки сак за криосъхранение е опакован индивидуално в метална касета.

Една отделна лечебна доза се състои от един или повече инфузионен(ни) сак(ове), които са еднакво големи и с един и същ обем на напълване.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Абеста трябва да се транспортира в лечебното заведение в затворени, защитени от счупване и течове опаковки.

Този лекарствен продукт съдържа човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, работещи с Абеста, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (да носят ръкавици и очила), за да избегнат потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Приготвяне преди приложение

Преди инфузията на Абеста трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съответства на идентификаторите на пациента върху касетата(ите) с Абеста, инфузионния(те) сак(ове) и сертификата за освобождаване за инфузия (RfIC). Инфузионният сак с Абеста не трябва да се изважда от касетата, ако информацията за пациента на етикета не съвпада с предвидения пациент. Веднага трябва да се осъществи контакт с компанията, ако има някакви несъответствия между етикетите и идентификаторите на пациента.

Ако е получен повече от един инфузионен сак за лечение, размразете инфузионните сакове един по един. Трябва да се координират времето за размразяване на Абеста и за инфузия. Началният час на инфузията трябва да се потвърди предварително и да се съобрази с размразяването, така че Абеста да е наличен за инфузия, когато пациентът е готов.

Размразяване

- Извадете инфузионния сак с Абеста от касетата и проверете инфузионния сак за каквито и да било нарушения на целостта на опаковката, например разкъсвания или пукнатини, преди размразяване. Ако инфузионният сак изглежда повреден или има теч, той не трябва да се влива и трябва да се изхвърли в съответствие с местните насоки за работа с отпадъчни материали от материал с човешки произход.
- Поставете инфузионния сак във втори стерилен сак.
- Размразявайте Абеста при приблизително 37 °C с одобрено устройство за размразяване или във водна баня, докато в инфузионния сак няма видим лед. Внимателно размесете съдържанието на сака, за да се диспергират видимите струпвания на клетъчен материал. Малки струпвания на клетъчен материал са очаквани при Абеста. Недейте да промивате, центрофугирате и/или ресуспендирате Абеста в нова среда преди инфузията.

Приложение

- Преди инфузията напълнете системата на инфузионния набор с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. За размразени продукти трябва да се използва инфузионен набор с вграден филтър (който не е за левкоцитно изчерпване, с големина на порите, варираща от 170 до 260 µm).
- Влейте Абеста в рамките на 1 час от началото на размразяването, със скорост според поносимостта, чрез гравитационно вливане.
- След като цялото съдържание на инфузионния сак се влее, промийте системата, включваща вградения филтър, с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) със същата скорост на инфузия, за да се гарантира, че на пациента се вливат възможно най-много клетки.
- Следвайте същата процедура за всички следващи инфузионни сакове за идентифицирания пациент.

Мерки, които трябва да се предприемат в случай на случайна експозиция

При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход. Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с Абеста, трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат при изхвърлянето на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт с Абеста (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните насоки за работа с отпадъчни материали от материал с човешки произход.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1539/001

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

Дата на първо разрешаване: 18 Август 2021 г.

Дата на последно подновяване: 08 юни 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Celgene Corporation
Building S12
556 Morris Avenue
Summit, NJ 07901
Съединените щати

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

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Нидерландия

BMS Netherlands Operations B.V.
Francois Aragostraat 2
2342 DK Oegstgeest
Нидерландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

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

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

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

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

Ключови елементи:

Наличност на тоцилизумаб и квалификация на центъра чрез програмата за контролирано разпространение

ПРУ ще гарантира, че болниците и свързаните с тях центрове, които отпускат Абеста, са квалифицирани в съответствие със съгласуваната програма за контролирано разпространение чрез:

- осигуряване на непосредствен, в центъра, достъп до една доза тоцилизумаб на пациент преди инфузията на Абеста. Лечебният център трябва да има достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа от всяка предходна доза. В случай на извънредна ситуация, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг и е в списъка на Европейската агенция по лекарствата за лекарствени продукти, за които е установен недостиг, уверете се, че в центъра са налични подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS вместо тоцилизумаб.
- медицинските специалисти (МС), участващи в лечението на пациент, са завършили програмата за обучение.

Програма за обучение

Преди пускането на Абеста във всяка държава членка, ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали с националния компетентен орган.

Програма за обучение за медицински специалисти

На всички МС, които се очаква да предписват, отпускат и прилагат Абеста, трябва да се предостави ръководство за медицинските специалисти, което да съдържа информацията относно:

- установяване на CRS и сериозни неврологични нежелани реакции, включително ICANS;
- овладяване на CRS и сериозни неврологични нежелани реакции, включително ICANS;
- адекватно наблюдение на CRS и сериозни неврологични нежелани реакции, включително ICANS;
- предоставяне на цялата подходяща информация на пациентите;
- осигуряване на непосредствен, в центъра, достъп до една доза тоцилизумаб на пациент преди инфузията на Абеста. Центърът за лечение трябва да има достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа от всяка предходна доза. В случай на извънредна ситуация, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг и е посочен в списъка на Европейската агенция по лекарствата за лекарствени продукти, за които е установен недостиг, уверете се, че в центъра са налични подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS.
- риск от вторично злокачествено заболяване от Т-клетъчен произход;
- данни за контакт за изследване на туморна проба след поява на вторично злокачествено заболяване от Т-клетъчен произход;
- предоставяне на информация за дългосрочното проучване за проследяване на безопасността и ефикасността и значението да се даде принос при такова проучване;
- осигуряване на адекватно и подходящо съобщаване на нежеланите реакции;
- осигуряване на подробни указания за процедурата на размразяване.

Програма за обучение на пациенти

На всички пациенти, които получават Абеста, ще бъде предоставена карта на пациента, която ще съдържа следната важна информация:

- рисковете от CRS и сериозни неврологични нежелани реакции, свързани с Абеста;

- необходимостта незабавно да съобщават за симптомите за подозирани CRS и NT на своя лекуващ лекар;
- необходимостта да останат в близост до мястото, където е получен Абесма, в продължение на най-малко 4 седмици след инфузията на Абесма;
- необходимостта да носят винаги картата на пациента;
- напомняне за пациентите да показват картата на пациента на всички медицински специалисти, включително и в спешни случаи, и информация за МС, че пациентът използва Абесма;
- полета за записване на информацията за контакт с предписващия лекар и номер на партидата.

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

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се охарактеризират допълнително дългосрочната ефикасност и безопасност на Абесма при възрастни пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом, които са получили поне две предходни терапии, включително имуномодулиращо средство, протеазомен инхибитор и анти-CD38 антитяло, и са показали прогресия на заболяването при последната терапия, ПРУ трябва да проведе и представи резултатите от проспективно проучване въз основа на данните от регистър съгласно одобрен протокол.	Междинни доклади да бъдат подадени в съответствие с ПУР. Окончателен доклад: първо тримесечие на 2043 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА (КАСЕТА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Абеста 260 - 500 x 10⁶ клетки инфузионна дисперсия
идекабтаген виклевцел (CAR+ жизнеспособни Т клетки)

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

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

Съдържа 260 - 500 x 10⁶ CAR+ жизнеспособни Т-клетки.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: CryoStor CS10 (съдържа диметил сулфоксид), натриев хлорид, натриев глюконат, натриев ацетат трихидрат, калиев хлорид, магнезиев хлорид, вода за инжекции.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия
10-30 ml на сак
30-70 ml на сак
55-100 ml на сак

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

Преди употреба прочетете листовката.
Да не се облъчва.
Интравенозно приложение
Размесвайте внимателно съдържанието на сака, докато се размразява.
НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.
Правилно идентифицирайте реципиента и продукта.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява замразен в парната фаза на течен азот ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).

Продуктът да не се размразява до момента на приложение.

Да не се замразява повторно.

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

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки.

Неизползаното лекарство или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за работа с отпадъчни материали от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1539/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Единен европейски код (SEC):

Собствено име:

Фамилно име:

Дата на раждане на пациента:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Партида:

Идент. № на сака:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ЕДИНИЧНИТЕ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ИНФУЗИОНЕН САК

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Абесста 260 - 500 x 10⁶ клетки инфузионна дисперсия
идекабтаген виклевцел (CAR+ жизнеспособни Т клетки)

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

Автоложни човешки Т-клетки, генетично модифицирани *ex vivo* с използване на лентивирусен вектор, кодиращ химерен антигенен рецептор (CAR), разпознаващ BCMA.
Съдържа 260 - 500 x 10⁶ CAR+ жизнеспособни Т-клетки

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: CryoStor CS10 (съдържа диметил сулфоксид), натриев хлорид, натриев глюконат, натриев ацетат трихидрат, калиев хлорид, магнезиев хлорид, вода за инъекции.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия
10-30 ml на сак
30-70 ml на сак
55-100 ml на сак

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

Преди употреба прочетете листовката.
Да не се облъчва.

Интравенозно приложение.

Размесвайте внимателно съдържанието на сака, докато се размразява.

НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява замразен в парната фаза на течен азот ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Продуктът да не се размразява до момента на приложение.

Да не се замразява повторно.

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

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки.

Неизползваното лекарство или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за работа с отпадъчни материали с човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1539/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

SEC:

Собствено име:

Фамилно име:

Дата на раждане на пациента:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Партида:

Идент. № на сака:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ЕДИНИЧНИТЕ ПЪРВИЧНИ
ОПАКОВКИ**

**ИНФУЗИОНЕН САК – ЕТИКЕТ С ИДЕНТИФИКАТОРИ НА ДОНОРА И
ПОЛУЧАТЕЛЯ (COI)**

1. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Единен европейски код (SEC):

Собствено име:

Фамилно име:

Дата на раждане на пациента:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Дата на срока на годност:

Идент. № на сака:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА СЕРТИФИКАТЪТ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ ЗА ИНФУЗИЯ (RfIS), ВКЛЮЧЕН С ВСЯКА ПРАТКА ЗА ЕДИН ПАЦИЕНТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Авесма 260 - 500 x 10⁶ клетки инфузионна дисперсия
идекабтаген виклевцел (CAR+ жизнеспособни Т клетки)

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

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

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

Идент. № на сака за приложение	Действителен обем на напълване (ml) *	Брой CAR+ жизнеспособни Т клетки в сак
Идент. № на сака:		
Идент. № на сака: ☐ Неприложимо		
Идент. № на сака: ☐ Неприложимо		
Идент. № на сака: ☐ Неприложимо		
Идент. № на сака: ☐ Неприложимо		
Идент. № на сака: ☐ Неприложимо		
Идент. № на сака: ☐ Неприложимо		
Идент. № на сака: ☐ Неприложимо		
Общ брой сакове за приложение	Общ дозов обем	Доза (общ брой CAR+ жизнеспособни Т клетки)

* Действителният обем е обемът на напълнения лекарствен продукт във всеки сак и може да не е същият като целевия обем, посочен на етикета на сака с лекарствения продукт.

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

Преди употреба прочетете листовката.

5. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ЗАПАЗЕТЕ ТОЗИ ДОКУМЕНТ И ГО ДРЪЖТЕ НА РАЗПОЛОЖЕНИЕ ПО ВРЕМЕ НА ПОДГОТОВКАТА ЗА ПРИЛОЖЕНИЕТО НА АВЕСМА.

Само за автоложна употреба.

6. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Неприложимо

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

Информация за продукта и дозата

Произведено от:	
Дата на производство:	
Дата на срока на годност:	
Процент на жизнеспособните клетки:	

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

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки.

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

9. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Информация за пациента

Лично име:		Фамилно име:	
Дата на раждане:		Партида:	
JOIN:		Държава:	
APH ID/DIN:			
Единен европейски код (SEC):			

10. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

11. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1539/001

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Абеста 260 - 500 x 10⁶ клетки инфузионна дисперсия идекабтаген виклевцел (CAR+ жизнеспособни Т клетки)

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

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Вашият лекар ще Ви даде сигнална карта на пациента. Прочетете я внимателно и следвайте инструкциите в нея.
- Винаги показвайте сигналната карта на пациента на лекаря или медицинската сестра, когато ги посещавате, или ако отидете в болница.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Абеста и за какво се използва

Какво представлява Абеста

Абеста е вид лекарство, наречено „терапия с генномодифицирани клетки“ Активното вещество в лекарството е идекабтаген виклевцел, който е произведен от Вашите собствени бели кръвни клетки, наречени Т-клетки.

За какво се използва Абеста

Абеста се използва за лечение на възрастни с мултиплен миелом, който представлява рак на костния мозък.

Той се прилага, когато предишни лечения не са подействали или ракът се е върнал.

Как действа Абеста

Белите кръвни клетки са взети от кръвта Ви и са генетично модифицирани така, че да могат да се насочат към миеломните клетки във Вашия организъм.

Когато Абеста се влива в кръвта Ви, модифицираните бели кръвни клетки ще убият миеломните клетки.

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

Не трябва да Ви се прилага Абесма

- ако сте алергични към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако мислите, че е възможно да сте алергични, попитайте Вашия лекар за съвет.
- ако сте алергични към някоя от съставките на лекарствата, които ще Ви бъдат давани за химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, която се използва да подготви организма Ви за лечение с Абесма.

Предупреждения и предпазни мерки

Преди да Ви бъде приложен Абесма, трябва да кажете на Вашия лекар, ако:

- имате някакви проблеми с белите дробове или сърцето
- имате ниско кръвно налягане
- сте претърпели трансплантация на стволови клетки през последните 4 месеца
- имате признаци или симптоми на реакция на присадката срещу приемателя. Това се случва, когато трансплантираните клетки атакуват Вашия организъм, причинявайки симптоми като обрив, гадене, повръщане, диария и кръв в изпражненията.
- имате инфекция. Инфекцията ще бъде лекувана преди да Ви бъде приложен Абесма.
- забележите, че симптомите на рака се влошават. При миелома това може да включва повишена температура, чувство на слабост, болка в костите, необяснима загуба на тегло.
- сте имали инфекция с цитомегаловирус, хепатит В или С или човешки имунодефицитен вирус (ХИВ).
- сте имали ваксинация през предходните 6 седмици или планирате такава в следващите няколко месеца.

Ако някое от гореизброените се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар преди да Ви бъде приложен Абесма.

Пациентите, лекувани с Абесма, могат да развият нови видове рак. Има съобщения за пациенти, които развиват рак, който започва във вид бели кръвни клетки, наречени Т-клетки, след лечение с Абесма и подобни лекарства. Говорете с Вашия лекар, ако забележите ново подуване на жлезите (лимфните възли) или промени в кожата, като например нови обриви или бучки.

Изследвания и прегледи

Преди да Ви бъде приложен Абесма, Вашият лекар ще:

- провери Вашите бели дробове, сърце и кръвно налягане.
- провери за признаци на инфекция; всяка инфекция ще бъде лекувана, преди да Ви бъде приложен Абесма.
- провери дали Вашият рак се влошава.
- провери за инфекция с цитомегаловирус, хепатит В, хепатит С или ХИВ.

След като Ви бъде приложен Абесма

- Има сериозни нежелани реакции, за които трябва незабавно да информирате Вашия лекар или медицинска сестра и които може да наложат да получите веднага медицинска помощ. Вижте точка 4 в „Сериозни нежелани реакции“.
- Вашият лекар редовно ще проверява кръвната Ви картина, тъй като броят на кръвните Ви клетки може да се понижи.
- Останете близо до центъра за лечение, където Ви е приложен Абесма, за най-малко 4 седмици. Вижте точки 3 и 4.
- Не дарявайте кръв, органи, тъкани или клетки за трансплантация.

Деца и юноши

Абесма не трябва да се прилага при деца или юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Абеста

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително такива, отпускани без рецепта.

Лекарства, които влияят върху имунната Ви система

Преди да Ви бъде приложен Абеста, информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате някакви лекарства, които отслабват имунната Ви система, като кортикостероиди. Това се налага, тъй като тези лекарства може да повлияят върху ефекта на Абеста.

Вижте точка 3 за информация за лекарствата, които ще Ви бъдат дадени преди прилагането на Абеста.

Ваксинации

Не трябва да Ви бъдат правени определени ваксини, наречени живи ваксини:

- през 6-те седмици преди да Ви бъде направен кратък курс на химиотерапия (наречен химиотерапия за лимфоцитно изчерпване) за подготвяне на организма Ви за Абеста.
- по време на лечение с Абеста.
- след лечение, докато имунната система се възстановява.

Говорете с Вашия лекар, ако трябва да Ви бъдат направени някакви ваксинации.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Причината е, че ефектите на Абеста при жени, които са бременни или кърмят не са известни и той може да навреди на Вашето неродено дете или кърмаче.

- Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна след лечение с Абеста, говорете незабавно с Вашия лекар.
- Преди започване на лечението ще Ви бъде направен тест за бременност. Абеста трябва да се прилага само ако резултатите показват, че не сте бременна.

Обсъдете евентуална бременност с Вашия лекар, ако сте получили Абеста.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте, не работете с машини и не участвайте в дейности, които изискват да сте внимателни, в продължение на най-малко 8 седмици след лечението или докато Вашият лекар не Ви каже, че сте се възстановили напълно. Абеста може да Ви причини сънливост, обърканост или припадъци (гърчове).

Абеста съдържа натрий, калий и диметил сулфоксид (DMSO)

Това лекарство съдържа до 752 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всяка доза. Това количество е еквивалентно на 37,6% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастни.

Това лекарство съдържа до 274 mg калий на доза. Това трябва да се има предвид при пациенти с намалена бъбречна функция или пациенти на диета с контролиран прием на калий.

Ако преди това не сте били изложени на DMSO, трябва да бъдете внимателно наблюдавани през първите минути от периода на вливане.

3. Как да се прилага Абеста

Даване на кръв за произвеждане на Абеста от Вашите бели кръвни клетки

- Вашият лекар ще вземе известно количество кръв от Вас с помощта на катетър във вената Ви. Част от белите Ви кръвни клетки ще бъдат отделени от кръвта, а останалата част от

кръвта ще се върне в тялото Ви. Това се нарича „левкофереза“ и може да отнеме 3 до 6 часа. Може да се наложи този процес да се повтори.

- След това Вашите бели кръвни клетки ще бъдат замразени и изпратени за произвеждането на Абеста.

Други лекарства, които ще Ви бъдат приложени преди Абеста

- Няколко дни преди да Ви се приложи Абеста, ще Ви бъде направен кратък курс на химиотерапия. Целта е да се премахнат Вашите съществуващи бели кръвни клетки.
- Малко преди да получите Абеста, ще Ви бъдат дадени парацетамол и антихистаминово лекарство. Това се прави за намаляване на риска от реакции, свързани с инфузията, и повишена температура.

Как да се прилага Абеста

- Вашият лекар ще се увери, че Абеста е произведен от Вашата собствена кръв, като провери дали информацията за самоличност на пациента върху етикетите на лекарството съответства на Вашите данни.
- Абеста се прилага като капкова инфузия през катетър във вената Ви.

След като Ви бъде приложен Абеста

- Останете близо до центъра за лечение, където Ви е приложен Абеста, за най-малко 4 седмици.
- Може да бъдете наблюдавани ежедневно в центъра за лечение в продължение на поне 10 дни, за да се провери дали лечението действа и да Ви се помогне, ако получите някакви нежелани реакции. Вижте точки 2 и 4.
- Не дарявайте кръв, органи, тъкани или клетки за трансплантация.

Ако пропуснете насрочена среща

Обадете се на Вашия лекар или в центъра за лечение възможно най-скоро, за да насрочите друга среща.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Уведомете веднага Вашия лекар, ако получите някоя от следните нежелани реакции, след като Ви бъде приложен Абеста. Те обикновено се появяват през първите 8 седмици след инфузията, но може да възникнат и по-късно:

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- повишена температура, втрисане, затруднено дишане, замаяност или прималяване, гадене, главоболие, ускорено сърцебиене, ниско кръвно налягане или умора – те могат да бъдат симптоми на синдром на освобождаване на цитокини, сериозно и потенциално фатално състояние.
- каквито и да било признаци на инфекция, които могат да включват повишена температура, втрисане или треперене, кашлица, недостиг на въздух, ускорено дишане и учестен пулс.
- усещане за много силна умора или слабост или недостиг на въздух, които могат да бъдат признаци на ниски нива на червени кръвни клетки (анемия).
- кървене или лесно образуване на синини без причина, включително кървене от носа или от устата или червата, което може да е признак за ниски нива на тромбоцити в кръвта Ви.

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- треперене, слабост със загуба на движение в едната страна на тялото, тремор, бавни движения или скованост – които може да са симптоми на паркинсонизъм.

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- обърканост, проблеми с паметта, затруднение в говора или забавен говор, затруднено разбиране на говор, загуба на равновесие или координация, дезориентация, намалена будност (намалено ниво на съзнание) или прекомерна сънливост, загуба на съзнание, делир, припадъци (гърчове) – които може да са симптоми на невротоксичен синдром, свързан с имунни ефекторни клетки (ICANS).

Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите която и да било от нежеланите реакции по-горе, защото може да имате нужда от спешно лечение.

Други възможни нежелани реакции

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- липса на енергия
- високо кръвно налягане
- намален апетит
- запек
- подуване на глезените, ръцете, краката и лицето
- болка в ставите
- безсъние
- нисък брой бели кръвни клетки (неутрофили, левкоцити и лимфоцити), което може да повиши риска от инфекция
- инфекции, включително пневмония или инфекции на дихателните пътища, устата, кожата, пикочните пътища или кръвта, които могат да бъдат бактериални, вирусни или гъбични
- резултати от лабораторни изследвания, показващи ниски нива на антитела, наречени имуноглобулини (хипогамаглобулинемия), които са важни за борбата с инфекциите
- резултати от лабораторни изследвания, показващи понижени нива на калций, натрий, магнезий, калий, фосфат или албумин, което може да причини умора, мускулна слабост или крампи, или неправилен сърдечен ритъм
- резултати от лабораторно изследване, показващи повишени нива на чернодробни ензими (изследване за нарушена чернодробна функция) или повишено ниво на белтък (С-реактивен протеин) в кръвта, което може да показва възпаление.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- тежко възпаление вследствие на активиране на Вашата имунна система, което би могло да доведе до сериозно увреждане в организма
- мускулна болка
- необичайни движения на тялото или липса на координация
- неравномерен или неправилен сърдечен ритъм
- течност в белите дробове
- ниско ниво на кислород в кръвта, което може да причини недостиг на въздух, обърканост или сънливост.

Редки: могат да засегнат до 1 на 1000 души

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

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**,

посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Абеста

Следната информация е предназначена само за лекари.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на касетата и етикета на инфузионния сак след „Годен до“.

Да се съхранява и транспортира замразен в парната фаза на течен азот ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$). Продуктът да не се размразява до готовност за употреба. Да не се замразява повторно.

Не използвайте това лекарство, ако инфузионният сак е повреден или има теч.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Абеста

- Активно вещество: идекабтаген виклевцел. Всеки инфузионен сак Абеста съдържа клетъчна дисперсия идекабтаген виклевцел в зависима от партидата концентрация на автоложни Т-клетки, генетично модифицирани да експресират анти-BCMA химерен антигенен рецептор (CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки). Един или повече инфузионни сакове съдържат общо 260 до 500×10^6 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки.
- Другите съставки (помощни вещества) са Cryostor CS10, натриев хлорид, натриев глюконат, натриев ацетат трихидрат, калиев хлорид, магнезиев хлорид, вода за инжекции. Вижте точка 2, „Абеста съдържа натрий, калий и DMSO“.

Това лекарство съдържа генетично модифицирани човешки кръвни клетки.

Как изглежда Абеста и какво съдържа опаковката

Абеста е безцветна клетъчна инфузионна дисперсия, доставена в един или повече инфузионни сакове, индивидуално пакетирани в метална касета. Всеки сак съдържа 10 ml до 100 ml клетъчна дисперсия.

Притежател на разрешението за употреба

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

Производител

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Нидерландия

BMS Netherlands Operations B.V.
Francois Aragostraat 2
2342 DK Oegstgeest
Нидерландия

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

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu/>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

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

Важно е да прочетете цялото съдържание на тази процедура, преди да прилагате Абесма.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

- Абесма трябва да се транспортира в лечебното заведение в затворени, защитени от счупване и течове опаковки.
- Този лекарствен продукт съдържа човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, работещи с Абесма, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (да носят ръкавици и очила), за да избегнат потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Приготвяне преди приложение

- Преди инфузията на Абесма трябва да се потвърди, че самоличността (Идент. №) на пациента съвпада с идентификаторите на пациента върху касетата(ите), инфузионния(те) сак(ове) с Абесма и сертификата за освобождаване за инфузията (RfIC).

- Инфузионният сак с Абеста не трябва да се изважда от касетата или да се влива, ако информацията върху специфичния за пациента етикет не съответства на предвидения пациент. Веднага трябва да се осъществи контакт с компанията, ако има някакви несъответствия между етикетите и идентификаторите на пациента.
- Ако е получен повече от един инфузионен сак за лечение, размразете инфузионните сакове един по един. Трябва да се координират времето за размразяване на Абеста и за инфузия. Началният час на инфузията трябва да се потвърди предварително и /размразяването да се съобрази, така че Абеста да е наличен за инфузия, когато пациентът е готов.

Размразяване

- Извадете инфузионния сак с Абеста от касетата и проверете инфузионния сак за каквито и да било нарушения на целостта на опаковката, например разкъсвания или пукнатини, преди размразяване. Ако инфузионният сак изглежда повреден или има теч, той не трябва да се влива и трябва да се изхвърли в съответствие с местните насоки за работа с отпадъчни материали от човешки произход.
- Поставете инфузионния сак във втори стерилен сак.
- Размразявайте Абеста при приблизително 37 °C с одобрено устройство за размразяване или във водна баня, докато в инфузионния сак няма видим лед. Внимателно размесете съдържанието на сака, за да се диспергират видимите струпвания на клетъчен материал. Малки струпвания на клетъчен материал са очаквани при Абеста. Недейте да промивате, центрофугирате и/или ресуспендирате Абеста в нова среда преди инфузията.

Приложение

- НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.
- Интравенозната инфузия на Абеста трябва да се прави само от медицински специалист с опит с имunosупресирани пациенти и подготвен за лечение на анафилаксия.
- Уверете се, че са налични тоцилизумаб и оборудване за спешна помощ преди инфузията и по време на периода на възстановяване. В случай на извънредна ситуация, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг и е включен в списъка на Европейската агенция по лекарствата за лекарствени продукти, за които е установен недостиг, уверете се, че в центъра са налични подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS вместо тоцилизумаб.
- За инфузията на Абеста може да се използва централен венозен път и това се насърчава при пациенти с лош периферен достъп.
- Преди приложение трябва да бъде потвърдено, че самоличността на пациента съвпада с уникалните идентификатори на пациента върху инфузионния сак с Абеста и придружаващите документи. Общият брой на инфузионните сакове, които ще се прилагат, трябва да бъде потвърден с придружаващия сертификат за освобождаване за инфузия (RfIC) за конкретния пациент
- Напълнете системата на инфузионния набор с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) преди инфузията. За размразени продукти трябва да се използва инфузионен набор с вграден филтър (който не е за левкоцитно изчерпване, с големина на порите, варираща от 170 до 260 µm).
- Влейте Абеста в рамките на 1 час от началото на размразяването, със скорост според поносимостта, чрез гравитационно вливане.
- След като цялото съдържание на инфузионния сак се влее, промийте системата, включваща вградения филтър, с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) със същата скорост на инфузия, за да се гарантира, че на пациента се вливат възможно най-много клетки.
- Следвайте същата процедура за всички следващи инфузионни сакове за идентифицирания пациент.

Мерки, които трябва да се предприемат в случай на случайна експозиция

- При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход. Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с Абеста, трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат при изхвърлянето на лекарствения продукт

- Неизползваният лекарствен продукт и всички отпадъчни материали, които са били в контакт с Абеста (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните насоки за работа с отпадъчни материали с човешки произход.