

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Abecma 260 – 500 x 10⁶ buněk infuzní disperze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Abecma (idekabtagen vikleucel) je přípravek na bázi geneticky modifikovaných autologních buněk obsahující T-lymfocyty, které byly transdukovány *ex vivo* pomocí lentivirového vektoru (*lentiviral vector*, LVV) neschopného replikace kódující chimérický antigenní receptor (*chimeric antigen receptor*, CAR), který rozpoznává antigen maturace B-buněk (*B-cell maturation antigen*, BCMA), tvořený myším jednořetězcovým variabilním fragmentem (*single chain variable fragment*, scFv) cíleným proti lidskému BCMA, vázaným na 4-1BB kostimulační doménu a CD3-zeta signalizační doménu.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden infuzní vak přípravku Abecma, specifický pro konkrétního pacienta, obsahuje idekabtagen vikleucel, jehož koncentrace autologních T-lymfocytů geneticky modifikovaných k expresi anti-BCMA chimérického antigenního receptoru (životaschopných CAR-pozitivních T-lymfocytů) je závislá na výrobní šarži. Léčivý přípravek je zabalen v jednom nebo více infuzních vacích s buněčnou disperzi obsahujících 260 až 500 x 10⁶ životaschopných CAR-pozitivních T-lymfocytů suspendovaných v kryokonzervačním roztoku.

Jeden infuzní vak obsahuje 10-30 ml, 30-70 ml nebo 55-100 ml infuzní disperze.

Buněčné složení a konečný počet buněk se liší mezi individuálními šaržemi pacientů. Kromě T-lymfocytů mohou být přítomny i NK-buňky (*natural killer*, NK). Kvantitativní údaje o léčivém přípravku, včetně počtu infuzních vaků, který má být podán, jsou uvedeny v příloženém propouštěcím certifikátu infuze (*release for infusion certificate*, RfIC) nacházejícím se uvnitř víka kryopřepravky používané pro přepravu.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné dávce 5 % dimethylsulfoxidu (DMSO), až 752 mg sodíku a až 274 mg draslíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní disperze.

Bezbarvá disperze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Abecma je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň dvě předchozí léčby zahrnující imunomodulátor, inhibitor proteazomu a protilátku anti-CD38 a při poslední léčbě u nich došlo k projevům progresu onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Abecma musí být podáván v kvalifikovaném zdravotnickém zařízení.

Léčba přípravkem Abecma smí být zahájena podle pokynů a pod dohledem zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s léčbou hematologických malignit, který musí být vyškolen k podávání přípravku Abecma a v léčbě pacientů tímto léčivým přípravkem.

Před podáním infuze přípravku Abecma musí být pro pacienta k dispozici alespoň jedna dávka tocilizumabu pro použití v případě výskytu syndromu z uvolnění cytokinů (*cytokine release syndrome*, CRS) a pohotovostní vybavení. Zdravotnické zařízení musí mít přístup k další dávce tocilizumabu do 8 hodin od podání předchozí dávky. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný kvůli nedostatku, který je zaevidován v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí být před podáním infuze k dispozici jiné vhodné alternativy k léčbě CRS namísto tocilizumabu.

Dávkování

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

Léčba spočívá v podání jedné dávky infuze obsahující disperzi CAR+ životaschopných T-lymfocytů v jednom nebo více infuzních vacích. Cílová dávka je 420×10^6 CAR+ životaschopných T-lymfocytů v rozmezí od 260 do 500×10^6 CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů. Další informace týkající se dávky naleznete v příloženém propouštěcím certifikátu infuze (RfIC).

Příprava před léčbou (lymfodepleční chemoterapie)

Lymfodepleční chemoterapii tvořenou intravenózním (i.v.) cyklofosfamidem v dávce $300 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ a i.v. fludarabinem v dávce $30 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ je nutné podávat po dobu 3 dnů. Informace o úpravě dávky v případě poruchy funkce ledvin najdete v souhrnech údajů o přípravcích cyklofosfamid a fludarabin.

Přípravek Abecma se má podat 2 dny po dokončení lymfodepleční chemoterapie, nejpozději do 9 dnů. Dostupnost přípravku Abecma musí být potvrzena před zahájením lymfodepleční chemoterapie. Pokud dojde v podání infuze přípravku Abecma k prodlevě delší než 9 dnů, má být pacient před podáním přípravku Abecma znovu přeléčen lymfodepleční chemoterapií po uplynutí minimálně 4 týdnů od poslední lymfodepleční chemoterapie.

Premedikace

K minimalizaci potenciální infuzní reakce se doporučuje, aby byli pacienti premedikováni paracetamolem (500 až $1\,000 \text{ mg}$ perorálně) a difenhydraminem ($12,5 \text{ mg}$ i.v. nebo 25 až 50 mg perorálně) nebo jiným H_1 -antihistaminikem přibližně 30 až 60 minut před podáním infuze přípravku Abecma.

Je nutné se vyvarovat profylaktickému používání systémových kortikosteroidů, neboť jejich používání může narušovat aktivitu přípravku Abecma. 72 hodin před zahájením lymfodepleční chemoterapie a následné infuze přípravku Abecma je nutné se vyvarovat používání léčebných dávek kortikosteroidů, s výjimkou léčby CRS, neurologické toxicity a jiných život ohrožujících akutních stavů (viz bod 4.4).

Klinické posouzení před infuzí

Léčbu přípravkem Abecma je nutné odložit u některých rizikových skupin pacientů (viz bod 4.4).

Sledování po infuzi

- Pacienty je nutné sledovat po dobu prvního týdne po infuzi ve zdravotnickém zařízení, zda se u nich nevyskytnou známky a příznaky CRS, neurologických příhod a jiné toxicity.
- Po uplynutí prvního týdne po infuzi má být pacient sledován dle uvážení lékaře.
- Pacienty je třeba poučit, aby po dobu nejméně 2 týdnů po infuzi zůstali v blízkosti (do 2 hodin cesty) zdravotnického zařízení.

Zvláštní populace

Pacienti s infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV), virem hepatitidy B (HBV) a virem hepatitidy C (HCV)

Nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti u pacientů s aktivní infekcí HIV, HBV nebo HCV. Vyšetření na HBV, aktivní HIV a aktivní HCV musí být provedeno před odběrem buněk na výrobu přípravku. Leukaferézní materiál od pacientů s aktivní infekcí HIV nebo aktivní infekcí HCV nebude akceptován k výrobě přípravku Abecma (viz bod 4.4).

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávkování (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Abecma u dětí a dospívajících do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Abecma je určen pouze k intravenóznímu podání.

Podání

- NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.
- Ujistěte se, že jsou před podáním infuze a během období zotavování k dispozici tocilizumab nebo vhodné alternativy pro výjimečný případ, kdy tocilizumab není dostupný kvůli nedostatku, který je zaevidován v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, a pohotovostní vybavení.
- K podání infuze přípravku Abecma je možné využít centrální žilní katetr a jeho využití se doporučuje u pacientů se špatným periferním přístupem.
- Před podáním musí být potvrzeno, že totožnost pacienta je shodná s identifikačními údaji pacienta na infuzním vaku přípravku Abecma a v průvodní dokumentaci. Celkový počet infuzních vaků určených k podání musí být rovněž potvrzen identifikačními údaji pacienta na propouštěcím certifikátu infuze (RfIC) (viz bod 4.4).

Podrobné pokyny k přípravě, podání, opatřením, která je nutno přijmout v případě náhodné expozice, a k likvidaci přípravku Abecma, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Je nutné vzít v úvahu kontraindikace lymfodepleční chemoterapie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Musí být splněny požadavky na sledovatelnost buněčných léčivých přípravků pro moderní terapii. Aby byla zajištěna sledovatelnost, musí být název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta uchovávány po dobu 30 let od data doby použitelnosti přípravku.

Autologní použití

Přípravek Abecma je určen výhradně k autolognímu použití a za žádných okolností nesmí být podáván jiným pacientům. Přípravek Abecma nesmí být podán, pokud informace na štítcích přípravku a propouštěcím certifikátu infuze (RfIC) neodpovídají totožnosti pacienta.

Rychle progredující onemocnění

Před výběrem pacientů pro léčbu přípravkem Abecma mají lékaři zvážit vliv vysoce rizikových cytogenetických abnormalit, stadia III dle Revidovaného mezinárodního prognostického indexu (*Revised International Staging System*, R-ISS), přítomnosti extramedulárního plazmocytomu nebo vysoké nádorové zátěže, zejména u pacientů s rychle progredujícím onemocněním, které může ovlivnit jejich schopnost včas dostat infuzi CART. Pro tyto pacienty může být zvlášť důležitá optimalizace překlenovací terapie. Někteří pacienti nemusí mít z léčby přípravkem Abecma žádný prospěch z důvodu možného zvýšeného rizika předčasného úmrtí (viz bod 5.1).

Důvody pro odložení léčby

Vzhledem k rizikům spojeným s léčbou přípravkem Abecma je nutné infuzi odložit až o 7 dní, pokud má pacient některý z následujících stavů:

- Nevyřešené závažné nežádoucí účinky (především plicní příhody, srdeční příhody nebo hypotenzi), včetně příhod po předcházející chemoterapii.
- Aktivní infekce nebo zánětlivé poruchy (včetně pneumonitidy, myokarditidy nebo hepatitidy).
- Aktivní reakce štetu proti hostiteli (*graft-versus-host disease*, GVHD).

Souběžné onemocnění

U pacientů s aktivní poruchou centrálního nervového systému (CNS) nebo nedostatečnou funkcí ledvin, jater, plic nebo srdce je vyšší pravděpodobnost náchylnosti k následkům níže popsanych nežádoucích účinků a tito pacienti vyžadují zvláštní pozornost.

Patologie centrální nervové soustavy

Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s používáním přípravku Abecma u pacientů s postižením CNS myelomem nebo jinými preexistujícími, klinicky relevantními patologiemi CNS.

Předchozí alogenní transplantace kmenových buněk

Nedoporučuje se podávat přípravek Abecma pacientům během 4 měsíců po alogenní transplantaci kmenových buněk (*stem cell transplant*, SCT) vzhledem k potenciálnímu riziku zhoršení GVHD přípravkem Abecma. Leukaferézu pro výrobu přípravku Abecma je nutné provést nejdříve 12 týdnů po alogenní SCT.

Předchozí léčba anti-BCMA

S léčbou přípravkem Abecma u pacientů, kteří byli dříve léčeni léčivým přípravkem zaměřeným proti BCMA, jsou omezené zkušenosti.

S opakovanou léčbou pacientů druhou dávkou přípravku Abecma jsou jen omezené zkušenosti. Léčebné odpovědi byly po opakované léčbě přípravkem Abecma vzácné a méně trvalé ve srovnání s počáteční léčbou. Dále byly u pacientů, kteří byli léčeni opakovaně, pozorovány fatální následky.

Syndrom z uvolnění cytokinů

Po infuzi přípravku Abecma byl zaznamenán CRS (syndrom z uvolnění cytokinů), včetně fatálních nebo život ohrožujících reakcí. Téměř všichni pacienti zaznamenali určitý stupeň CRS. V klinických studiích byl medián doby nástupu CRS 1 den (rozsah: 1 až 17 dní) (viz bod 4.8).

Sledování a léčba CRS

CRS je nutné identifikovat na základě klinických projevů. U pacientů je nutné hodnotit a léčit jiné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze. Byly hlášeny případy, kdy CRS souvisel s nálezy hemofagocytující lymfohistiocytózy / syndromu aktivace makrofágů (*haemophagocytic lymphohistiocytosis* / *macrophage activation syndrome*, HLH/MAS) a projevy syndromů se mohou překrývat. MAS je potenciálně život ohrožující stav a možné známky MAS je nutné u pacientů důkladně sledovat. Léčbu MAS je nutné podávat v souladu se standardními pokyny zdravotnického zařízení.

Jedna dávka tocilizumabu na pacienta musí být na pracovišti k dispozici pro podání před infuzí přípravku Abecma. Léčebné centrum musí mít přístup k další dávce tocilizumabu do 8 hodin od podání předchozí dávky. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný kvůli nedostatku, který je zaevidován v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí mít léčebné centrum přístup k jiným vhodným alternativám léčby CRS, namísto tocilizumabu. U pacientů je nutné po dobu prvního týdne po podání infuze přípravku Abecma ve zdravotnickém zařízení sledovat možné známky a příznaky CRS. Po uplynutí prvního týdne po infuzi má být pacient sledován dle uvážení lékaře. Pacienty je třeba poučit, aby zůstali v blízkosti kvalifikovaného léčebného centra (do 2 hodin cesty) po dobu nejméně 2 týdnů po infuzi. Pacienty a pečovatele je třeba informovat o možném opožděném nástupu CRS a poučit je, aby v případě jakéhokoli výskytu známek nebo příznaků CRS u pacientů okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

Při výskytu první známky CRS je nutné zahájit léčbu podpůrnou péčí, tocilizumabem nebo tocilizumabem a kortikosteroidy, jak je uvedeno v tabulce 1. Po podání tocilizumabu a kortikosteroidů může přípravek Abecma pokračovat v expanzi a přetrvávat (viz bod 4.5).

U pacientů, které postihne CRS, je nutné až do vymizení příznaků důkladně sledovat funkci srdce a ostatních orgánů. V případě závažného nebo život ohrožujícího CRS je třeba zvážit sledování na úrovni jednotky intenzivní péče a podpůrnou léčbu.

Pokud během CRS existuje podezření na souběžnou neurologickou toxicitu, je třeba léčit neurologickou toxicitu v souladu s doporučeními v tabulce 2 a použít agresivnější intervenci ze dvou reakcí uvedených v tabulkách 1 a 2.

Rychlejší eskalace (tj. vyšší dávka kortikosteroidů, alternativní anticytokiny, léčba protilátkami proti T-lymfocytům) se doporučuje u pacientů s refrakterním CRS během 72 hodin po infuzi přípravku Abecma, který je charakterizován přetrvávající horečkou, orgánovou toxicitou (např. hypoxie, hypotenze) a/nebo HLH/MAS, jehož stupeň se během 12 hodin od zákroků prvního stupně nezlepšil.

Tabulka 1. Pokyny k určení stupně CRS a jeho léčbě

Stupeň CRS ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidy
1. stupeň Príznaky vyžadují pouze symptomatickou léčbu (např. horečka, nauzea, únava, bolest hlavy, myalgie, malátnost).	Pokud k nástupu dojde 72 a více hodin po infuzi, podávejte symptomatickou léčbu. Pokud k nástupu dojde do 72 hodin po infuzi a příznaky nejsou kontrolovány samotnou podpůrnou péčí, zvažte i.v. podávání tocilizumabu v dávce 8 mg/kg po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).	—
2. stupeň Príznaky vyžadují a reagují na střední intervenci. Potřeba kyslíku nižší než 40 % FiO ₂ nebo hypotenze odpovídající na podání tekutin nebo nízké dávky jednoho vazopresoru nebo orgánová toxicita 2. stupně.	Podávejte i.v. tocilizumab v dávce 8 mg/kg po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).	Zvažte i.v. podání dexamethasonu v dávce 10 mg každých 12 až 24 hodin.
3. stupeň Príznaky vyžadují a reagují na agresivní intervenci. Horečka, potřeba kyslíku větší nebo rovna 40 % FiO ₂ nebo hypotenze vyžadující vysokou dávku jednoho vazopresoru nebo podání více vazopresorů nebo orgánová toxicita 3. stupně nebo elevace transamináz 4. stupně.	Podávejte i.v. tocilizumab v dávce 8 mg/kg po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).	Podávejte dexamethason (např. 10 mg i.v. každých 12 hodin).
Při 2. a 3. stupni: Pokud nedojde k žádnému zlepšení během 24 hodin nebo dojde k rychlé progresi, zopakujte podávání tocilizumabu a zvýšte dávku a frekvenci podávání dexamethasonu (20 mg i.v. každých 6 až 12 hodin). Pokud nedojde k žádnému zlepšení během 24 hodin nebo bude pokračovat rychlá progres, přejděte na methylprednisolon v dávce 2 mg/kg následované dávkou 2 mg/kg rozdělenou do 4 podání denně. Pokud byla zahájena léčba steroidy, pokračujte v podávání steroidů alespoň 3 dávky, a poté postupně snižujte po dobu maximálně 7 dní. Po 2 dávkách tocilizumabu zvažte alternativní anticytokiny. Nepřesáhněte 3 dávky tocilizumabu za 24 hodin nebo celkem 4 dávky.		

Stupeň CRS ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidy
4. stupeň Život ohrožující příznaky. Potřeba podpory mechanickou ventilací, kontinuální venovenózní hemodialýzy (continuous veno-venous hemodialysis, CVVHD) nebo orgánová toxicita 4. stupně (s výjimkou elevace transamináz).	Podávejte i.v. tocilizumab v dávce 8 mg/kg po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).	Podávejte dexamethason v dávce 20 mg i.v. každých 6 hodin.
Při 4. stupni: Po 2 dávkách tocilizumabu zvažte alternativní anticytokiny. Nepřesáhněte 3 dávky tocilizumabu za 24 hodin nebo celkem 4 dávky. Pokud nedojde k žádnému zlepšení během 24 hodin, zvažte podání methylprednisolonu (1 až 2 g, opakujte každých 24 hodin dle potřeby; postupně snižujte dávku dle klinické indikace) nebo léčby protilátkami proti T-lymfocytům, jako je cyklofosfamid v dávce 1,5 g/m ² nebo jiné.		

^a Lee a kol., 2014.

Neurologické nežádoucí účinky

Po léčbě přípravkem Abecma se objevila neurologická toxicita, jako je afázie, encefalopatie a syndrom neurotoxicity spojené s imunitními efektorovými buňkami (ICANS), která může být závažná nebo život ohrožující. Medián doby nástupu první příhody neurotoxicity byl 3 dny (rozsah: 1 až 317 dní; u jednoho pacienta se 317. den objevila encefalopatie v důsledku zhoršující se pneumonie a kolitidy způsobené bakterií *Clostridium difficile*). Také byl hlášen parkinsonismus 3. stupně s opožděným nástupem. Neurotoxicita se může objevit souběžně s CRS, po vymizení CRS nebo i v případě absence CRS (viz bod 4.8).

Sledování a léčba neurologické toxicity

U pacientů je nutné po dobu prvního týdne po podání infuze přípravku Abecma ve zdravotnickém zařízení sledovat možné známky a příznaky neurologické toxicity. Po uplynutí prvního týdne po infuzi je nutné pacienta sledovat dle uvážení lékaře. Pacienty je třeba poučit, aby zůstali v blízkosti kvalifikovaného léčebného centra (do 2 hodin cesty) po dobu nejméně 2 týdnů po infuzi. Pacienty a pečovatele je třeba informovat o možném opožděném nástupu neurologické toxicity a poučit je, aby v případě jakéhokoli výskytu známek nebo příznaků neurologické toxicity u pacientů okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

V případě podezření na neurologickou toxicitu je třeba zahájit léčbu dle doporučení v tabulce 2. Je nutné vyloučit jiné příčiny neurologických příznaků. V případě závažných nebo život ohrožujících neurologických toxicit je třeba zajistit podpůrnou léčbu na úrovni jednotky intenzivní péče.

Pokud během neurologické toxicity existuje podezření na souběžný CRS, je nutné zahájit léčbu v souladu s doporučeními v tabulce 1 a použít agresivnější intervenci pro tyto dvě reakce uvedenou v tabulkách 1 a 2.

Tabulka 2. Klasifikace a léčba neurologické toxicity včetně ICANS

Stupeň neurologické toxicity včetně přítomných symptomů ^a	Kortikosteroidy a antikonvulziva
1. stupeň* Lehká nebo asymptomatická. Skóre ICE 7–9^b nebo Snížený stupeň vědomí^c, spontánní probuzení.	Zahajte léčbu antikonvulzivou bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů. Pokud se objeví 72 a více hodin po infuzi, pacienta sledujte. Pokud k nástupu dojde do 72 hodin po infuzi a příznaky nejsou kontrolovány samotnou podpůrnou léčbou, zvažte i.v. podávání dexamethasonu v dávce 10 mg každých 12 až 24 hodin po dobu 2 až 3 dnů.
2. stupeň* Středně těžká. Skóre ICE 3–6^b nebo Snížený stupeň vědomí^c, probuzení hlasem.	Zahajte léčbu antikonvulzivou bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů. Zahajte i.v. podávání dexamethasonu v dávce 10 mg každých 12 hodin po dobu 2 až 3 dnů nebo déle v případě přetrvávajících příznaků. Zvažte postupné snižování dávky u celkové expozice steroidů delší než 3 dny. Steroidy se nedoporučují u izolovaných bolestí hlavy 2. stupně. Pokud po 24 hodinách nedojde k žádnému zlepšení nebo dojde ke zhoršení neurologické toxicity, zvýšte dávku a/nebo frekvenci podávání dexamethasonu až na maximální dávku 20 mg i.v. každých 6 hodin.

Stupeň neurologické toxicity včetně přítomných symptomů ^a	Kortikosteroidy a antikonvulziva
3. stupeň* Těžká nebo zdravotně významná, ale nikoli bezprostředně život ohrožující; hospitalizace nebo prodloužení; zneschopňující. Skóre ICE 0–2^b <i>pokud je skóre ICE 0, ale pacient je probuzený (např. při vědomí s celkovou afázií) a je schopen provést vyšetření.</i> nebo Snížený stupeň vědomí^c, probuzení pouze po taktilním stimulu. Nebo epileptické záchvaty^c, buď: • jakékoli klinické záchvaty, fokální nebo generalizované, které rychle vymizí, nebo • nekonvulzivní záchvaty na EEG, které vymizí po intervenci. Nebo zvýšené ICP^c: fokální/lokální edém na neurozobrazování.	Zahajte léčbu antikonvulzivou bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů. Zahajte i.v. podávání dexamethasonu v dávce 10 až 20 mg každých 8 až 12 hodin. Steroidy se nedoporučují u izolovaných bolestí hlavy 3. stupně. Pokud po 24 hodinách nedojde k žádnému zlepšení nebo dojde ke zhoršení neurologické toxicity, zintenzivněte léčbu přechodem na methylprednisolon (nasyčovací dávka 2 mg/kg následovaná dávkou 2 mg/kg rozdělenou do 4 podání denně; postupně snižujte během 7 dní). V případě podezření na otok mozku zvažte hyperventilaci a hyperosmolární léčbu. Podávejte vysokou dávku methylprednisolonu (1 až 2 g, opakujte každých 24 hodin dle potřeby; postupně snižujte dle klinické indikace) a cyklofosfamid v dávce 1,5 g/m².

Stupeň neurologické toxicity včetně přítomných symptomů ^a	Kortikosteroidy a antikonvulziva
4. stupeň* Život ohrožující. Skóre ICE^b 0 nebo Snížený stupeň vědomí^c, buď: - pacienta nelze probudit nebo k probuzení vyžaduje silné nebo opakované taktilní stimuly, nebo - stupor či kóma. Nebo epileptické záchvaty^c, buď: - život ohrožující prolongované záchvaty (> 5 minut), nebo - opakované klinické nebo elektrické záchvaty bez návratu do výchozího stavu mezi nimi. Nebo motorické nálezy^c: - hluboká fokální motorická slabost jako hemiparéza nebo paraparéza. Nebo zvýšené ICP / cerebrální edém^c se známkami/symptomy jako: - difúzní cerebrální edém při neuroobrazovacím vyšetření nebo, - decerebrační nebo dekortikační poloha nebo, - obrna VI. kraniálního nervu nebo, - edém papily nebo, - Cushingova triáda.	Zahajte léčbu antikonvulzivy bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů. Zahajte podávání dexamethasonu v dávce 20 mg i.v. každých 6 hodin. Pokud po 24 hodinách nedojde k žádnému zlepšení nebo dojde ke zhoršení neurologické toxicity, přejděte na vysokou dávku methylprednisolonu (1 až 2 g, opakujte každých 24 hodin dle potřeby; postupně snižujte dle klinické indikace). Zvažte podání cyklofosfamid v dávce 1,5 g/m². V případě podezření na otok mozku zvažte hyperventilaci a hyperosmolární léčbu. Podávejte vysokou dávku methylprednisolonu (1 až 2 g, opakujte každých 24 hodin dle potřeby; postupně snižujte dle klinické indikace) a cyklofosfamid v dávce 1,5 g/m².

EEG = elektroencefalogram, ICE = encefalopatie spojená s imunitními efektorovými buňkami (immune effector cell-associated encephalopathy), ICP = intrakraniální tlak

* Hodnocení podle NCI CTCAE a ICANS/ASTCT. Kritéria pro klasifikaci neurologické toxicity z roku 2019 (Lee et.al, 2019).

^a Léčba je určena podle nejzávažnější příhody, nelze připsat jakékoli jiné příčině.

^b Je-li možné pacienta probudit a provést u něj hodnocení ICE, zhodnoťte: orientaci (je-li orientován v roce, měsíci, městě, nemocnici = 4 body); názvy (pojmenuje-li 3 předměty, např. ukažte na hodiny, pero, knoflík = 3 body); schopnost plnit pokyny (např. „ukažte mi dva prsty“ nebo „zavřete oči a vyplázněte jazyk“ = 1 bod); psaní (schopnost napsat běžnou větu = 1 bod); a pozornost (počítat pozpátku od 100 po deseti = 1 bod). Není-li pacienta možné vzbudit a provést hodnocení ICE (stupeň 4 ICANS) = 0 bodů.

^c Nelze připsat jakékoli jiné příčině.

Prolongované cytopenie

Po lymfodepleční chemoterapii a infuzi přípravku Abecma se u pacientů mohou objevit prolongované cytopenie, které přetrvávají několik týdnů (viz bod 4.8). Před a po podání infuze přípravku Abecma je proto nutné sledovat krevní obraz. Cytopenie je nutné léčit myeloidním růstovým faktorem a krevní transfúzí dle standardních pokynů zdravotnického zařízení.

Infekce a febrilní neutropenie

Přípravek Abecma se nesmí podávat pacientům s aktivní infekcí nebo zánětlivými poruchami.

U pacientů se po podávání přípravku Abecma objevily závažné infekce, včetně život ohrožujících nebo fatálních infekcí (viz bod 4.8). U pacientů je nutné sledovat případné známky a příznaky infekce před a po podání infuze a náležitě je léčit. Profylaktickou, preemptivní a/nebo terapeutickou antimikrobiální léčbu je nutné podat dle standardních pokynů zdravotnického zařízení.

U pacientů byla po infuzi přípravku Abecma (viz bod 4.8) zaznamenána febrilní neutropenie, která se může vyskytovat souběžně s CRS. V případě febrilní neutropenie je nutné zvážit přítomnost infekce a léčit širokospektrými antibiotiky, podáváním tekutin a jinou podpůrnou péčí dle zdravotní indikace.

Reaktivace viru

Po podání přípravku Abecma byla zaznamenána infekce cytomegalovirem (CMV) vedoucí k pneumonii a úmrtí (viz bod 4.8). Pacienty je nutné sledovat a léčit s ohledem na infekci CMV v souladu s klinickými doporučeními.

U pacientů léčených léčivými přípravky namířenými proti plazmatickým buňkám může dojít k reaktivaci HBV, v některých případech vedoucí k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí (viz bod 4.8).

Vyšetření na CMV, HBV, aktivní HIV a aktivní HCV musí být provedeno před odběrem buněk na výrobu přípravku (viz bod 4.2).

U pacientů léčených přípravkem Abecma, kteří byli dříve léčeni i jinými imunosupresivy, byla hlášena reaktivace viru Johna Cunninghama (JC viru) vedoucí k progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML).

Hypogamaglobulinémie

U pacientů léčených přípravkem Abecma se může objevit aplazie plazmatických buněk a hypogamaglobulinémie (viz bod 4.8). Po léčbě přípravkem Abecma je nutné sledovat hladiny imunoglobulinů a poskytnout léčbu dle standardních pokynů zdravotnického zařízení, včetně preventivních opatření, profylaxe antibiotiky nebo antivirotiky a substituce imunoglobulinů.

Sekundární malignity, včetně T-buněčného původu

U pacientů léčených přípravkem Abecma se mohou rozvinout sekundární malignity. Po léčbě hematologických malignit T-lymfocyty s CAR zacílené na BCMA nebo CD19, včetně přípravku Abecma, byly hlášeny malignity T-lymfocytů. Malignity T-lymfocytů, včetně CAR pozitivních malignit, byly hlášeny několik týdnů až let po léčbě T-lymfocyty s CAR zacílené na CD19 nebo BCMA. Vyskytly se fatální reakce. Pacienty je proto nutné po celý život sledovat s ohledem na sekundární malignity. Pokud se objeví sekundární malignita T-lymfocytového původu, je nutné kontaktovat společnost a vyžádat si pokyny k odběru vzorků nádoru na testování.

Hypersenzitivní reakce

V souvislosti s infuzí přípravku Abecma se mohou objevit alergické reakce. Závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe, mohou být způsobeny přítomností dimethylsulfoxidu (DMSO), pomocné látky v přípravku Abecma. Pacienti, kteří dříve nebyli vystaveni DMSO, mají být pečlivě sledováni. Před zahájením infuze, přibližně každých deset minut během infuze a každou hodinu po dobu 3 hodin po infuzi je třeba sledovat vitální funkce (krevní tlak, srdeční frekvenci a saturaci kyslíkem) a vyskyt jakýchkoli příznaků.

Přenos infekčního agens

Ačkoli je přípravek Abecma testován z hlediska sterility a na přítomnost mykoplazmat, existuje riziko přenosu infekčních agens. Zdravotníci pracovníci, kteří podávají přípravek Abecma, proto musí po léčbě u pacientů sledovat známky a příznaky infekcí a v případě potřeby je vhodně léčit.

Interference s virologickým vyšetřením

Vzhledem k omezenému a krátkému úseku identické genetické informace mezi lentivirovým vektorem použitým k výrobě přípravku Abecma a HIV, mohou některé testy detekce nukleové kyseliny (*nucleic acid tests*, NAT) HIV vést k falešně pozitivnímu výsledku.

Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení přípravkem Abecma nesmí darovat krev, orgány, tkáně a buňky k transplantaci.

Dlouhodobé následné sledování

Očekává se, že pacienti budou zařazeni do registru, aby bylo možné lépe porozumět dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku Abecma.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje až 33 mmol (752 mg) sodíku v jedné dávce, což odpovídá 37,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje až 7 mmol (274 mg) draslíku v jedné dávce. Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů s dietou s nízkým obsahem draslíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

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

Používání tocilizumabu nebo siltuximabu a kortikosteroidů

Někteří pacienti potřebovali tocilizumab nebo siltuximab a/nebo kortikosteroidy k léčbě CRS (viz bod 4.8). Použití tocilizumabu nebo siltuximabu a/nebo kortikosteroidů k léčbě CRS bylo častější u pacientů s větší buněčnou expanzí.

Ve studii KarMMA-3 měli pacienti s CRS léčení tocilizumabem nebo siltuximabem vyšší hladiny buněčné expanze přípravkem Abecma, dle měření 3,1násobně a 2,9násobně vyšší medián $C_{\max}$ ($n = 156$), respektive $AUC_{0-28dnů}$ ($n = 155$) ve srovnání s pacienty, kteří tocilizumab nebo siltuximab nedostávali ($n = 64$ pro $C_{\max}$ a $n = 63$ pro $AUC_{0-28dnů}$). Pacienti s CRS léčení kortikosteroidy měli vyšší hladiny buněčné expanze přípravkem Abecma, dle měření 2,3násobně a 2,4násobně vyšší medián $C_{\max}$ ($n = 60$), respektive $AUC_{0-28dnů}$ ($n = 60$) ve srovnání s pacienty, kteří kortikosteroidy nedostávali ($n = 160$ pro $C_{\max}$ a $n = 158$ pro $AUC_{0-28dnů}$).

Obdobně ve studii KarMMA, pacienti s CRS léčení tocilizumabem měli vyšší hladiny buněčné expanze přípravkem Abecma, dle měření 1,4násobně a 1,6násobně vyšší medián $C_{\max}$ ($n = 66$), respektive $AUC_{0-28dnů}$ ($n = 65$) ve srovnání s pacienty, kteří tocilizumab nedostávali ($n = 61$ pro $C_{\max}$ a $n = 60$ pro $AUC_{0-28dnů}$). Pacienti s CRS léčení kortikosteroidy měli vyšší hladiny buněčné expanze Abecma, dle měření 1,7násobně a 2,2násobně vyšší medián $C_{\max}$ ($n = 18$), respektive $AUC_{0-28dnů}$

(n = 18) ve srovnání s pacienty, kteří kortikosteroidy nedostávali (n = 109 pro C_{max} a n = 107 pro AUC_{0-28dnů}).

Živé vakcíny

Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem Abecma nebo po ní nebyla studována. Jako preventivní opatření se nedoporučuje vakcinace živými vakcínami po dobu nejméně 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Abecma a do zotavení imunitního systému po léčbě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Před zahájením léčby přípravkem Abecma je nutné u žen ve fertilním věku ověřit případné těhotenství pomocí těhotenského testu.

Informace o potřebě účinné antikoncepce u pacientů podstupujících lymfodepleční chemoterapii najdete v souhrnech údajů o přípravcích fludarabin a cyklofosfamid.

Neexistují dostatečné údaje o expozici, aby bylo možné poskytnout doporučení ohledně doby používání antikoncepce po léčbě přípravkem Abecma.

Těhotenství

Údaje o podávání idekabtagenu vikleucelu těhotným ženám nejsou k dispozici. Nebyly provedeny žádné studie reprodukční a vývojové toxicity idekabtagenu vikleucelu na zvířatech, které by zhodnotily, zda může způsobovat poškození plodu při podávání těhotným ženám (viz bod 5.3).

Není známo, zda se může idekabtagen vikleucel přenášet na plod. Na základě mechanismu účinku, pokud transdukované buňky projdou placentou, mohou způsobovat fetální toxicitu, včetně aplazie plazmatických buněk nebo hypogamaglobulinemie. Přípravek Abecma se proto u žen, které jsou těhotné, nebo u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Těhotné ženy je nutné poučit o potenciálních rizicích pro plod. Těhotenství po léčbě přípravkem Abecma je nutné prodiskutovat s ošetřujícím lékařem.

U novorozenců matek léčených přípravkem Abecma je třeba zvážit zhodnocení hladin imunoglobulinů.

Kojení

Není známo, zda se buňky idekabtagenu vikleucelu vylučují do lidského mateřského mléka nebo zda se přenášejí na kojené dítě. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Ženy, které kojí, je nutné poučit o potenciálních rizicích pro kojené dítě.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku idekabtagenu vikleucelu na fertilitu. Účinky idekabtagenu vikleucelu na mužskou a ženskou fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Abecma může mít výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Vzhledem k potenciálním neurologickým nežádoucím účinkům, včetně změn duševního stavu nebo epileptických záchvatů souvisejících s podáním přípravku Abecma, se mají pacienti léčení přípravkem Abecma vyhnout řízení nebo obsluhování velkých či potenciálně nebezpečných strojů dle uvážení

lékaře po dobu alespoň 4 týdnů po podání infuze přípravku Abecma nebo déle, dokud nedojde k vymizení neurologických nežádoucích účinků.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní údaje popsané v tomto bodě reflektují expozici přípravku Abecma ve studiích KarMMA, CRB-401 a KarMMA-3, ve kterých 409 pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem dostávalo přípravek Abecma. Ve studiích KarMMA (n = 128) a CRB-401 (n = 56) byl medián doby následného sledování (od podání infuze přípravku Abecma do ukončení sběru dat) 20,8 měsíce. Ve studii KarMMA-3 (n = 225) byl medián doby následného sledování 29,3 měsíce.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky (≥ 20 %) patřily CRS (84,6 %), neutropenie (80,0 %), anémie (63,6 %), trombocytopenie (55,0 %), infekce - nespecifikovaný patogen (43,8 %), hypofosfatemie (33,3 %), průjem (33,0 %), leukopenie (32,8 %), hypokalemie (32,0 %), únava (29,8 %), nauzea (28,1 %), lymfopenie (26,9 %), pyrexie (24,7 %), infekce - virové (23,2 %), bolest hlavy (22,5 %), hypokalcemie (22,0 %), hypomagnesemie (21,3 %) a artralgie (20,0 %); mezi dalšími častými nežádoucími účinky, které se vyskytovaly s menší frekvencí a byly považovány za klinicky významné, byla hypotenze (18,6 %), infekce horních cest dýchacích (15,6 %), hypogamaglobulinemie (13,7 %), febrilní neutropenie (11,2 %), pneumonie (11,0 %), třes (5,6 %), somnolence (5,6 %), encefalopatie (3,4 %), synkopa (3,2 %) a afázie (2,9 %).

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 57,2 % pacientů. Mezi nejčastější závažné nežádoucí účinky (≥ 5 %) patřily CRS (10,3 %) a pneumonie (7,1 %); mezi dalšími závažnými nežádoucími účinky, které se vyskytovaly s menší frekvencí a byly považovány za klinicky důležité, byla febrilní neutropenie (4,2 %), pyrexie (3,7 %), neutropenie (2,7 %), sepse (2,7 %), stav zmatenosti (2,4 %), hemofagocytující lymfohistiocytóza (1,7 %), trombocytopenie (1,5 %), encefalopatie (1,5 %), dyspnoe (1,5 %), epileptický záchvat (1,0 %), změny duševního stavu (1,0 %), hypoxie (0,7 %), a diseminovaná intravaskulární koagulace (0,5 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky 3. nebo 4. stupně (≥ 5 %) byly neutropenie (77,3 %), anémie (50,9 %), trombocytopenie (42,5 %), leukopenie (31,5 %), lymfopenie (25,9 %), hypofosfatemie (19,8 %), infekce - nespecifikovaný patogen (15,2 %), febrilní neutropenie (10,5 %), infekce - virová (7,6 %), pneumonie (6,8 %), hypertenze (6,6 %) hypokalcemie (5,6 %) a infekce - bakteriální (5,4 %).

Nežádoucí účinky 3. nebo 4. stupně byly častěji pozorovány během úvodních 8 týdnů po infuzi (93,2 %) ve srovnání s obdobím po uplynutí 8 týdnů po infuzi (58,1 %). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky 3. nebo 4. stupně během úvodních 8 týdnů po infuzi byly neutropenie (75,8 %), anémie (47,4 %), trombocytopenie (38,6 %), leukopenie (30,3 %), lymfopenie (23,5 %) a hypofosfatemie (18,3 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 3 jsou shrnuty nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích u 409 pacientů léčených přípravkem Abecma v rozmezí povolených dávek od 150 do 540 x 10⁶ CAR-pozitivních T-lymfocytů (odpovídající rozmezí dávek životaschopných CAR-pozitivních T-lymfocytů naleznete v tabulce 6 v části 5.1 ve studii KarMMA) a hlášené po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a četnosti. Četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit) V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3. Nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených přípravkem Abecma

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Všechny stupně četnosti
Infekce a infestace ^a	Infekce – bakteriální Infekce – virové Infekce – nespecifikovaný patogen Infekce – mykotické	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Časté
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Sekundární malignita T-buněčného původu	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie Leukopenie Trombocytopenie Febrilní neutropenie Lymfopenie Anémie Diseminovaná intravaskulární koagulace	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Časté
Poruchy imunitního systému	Syndrom z uvolnění cytokinů Hypogamaglobulinémie Hemofagocytující lymfohistiocytóza*	Velmi časté Velmi časté Časté
Poruchy metabolismu a výživy	Hypofosfatemie Hypokalemie Hyponatremie Hypokalcemie Hypoalbuminémie Snížená chuť k jídlu Hypomagnesemie	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté
Psychiatrické poruchy	Insomnie Delirium ^b	Velmi časté Časté
Poruchy nervového systému	Encefalopatie ^c Bolest hlavy* Závrat ^d Afázie ^e Ataxie ^f Motorická dysfunkce ^g Třes Epileptický záchvat Hemiparéza Syndrom neurotoxicity spojené s imunitními efektorovými buňkami**	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Méně časté Méně časté
Srdeční poruchy	Tachykardie* Fibrilace síní*	Velmi časté Časté
Cévní poruchy	Hypertenze Hypotenze* ^h	Velmi časté Velmi časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe Kašel Plicní edém Hypoxie*	Velmi časté Velmi časté Časté Časté

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Všechny stupně četnosti
Gastrointestinální poruchy	Zvracení Průjem Nauzea Zácpa Gastrointestinální krvácení ⁱ	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie Myalgie	Velmi časté Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie* Únava* ^j Edém ^k Zimnice* Astenie	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Časté
Vyšetření	Zvýšená alaninaminotransferáza Zvýšená aspartátaminotransferáza Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi Zvýšený C-reaktivní protein*	Velmi časté Velmi časté Časté Časté

* Příhoda byla hlášena jako projev CRS.

** Příhoda nebyla v klinických hodnoceních systematicky zjišťována.

- ^a Nežádoucí účinky patřící do třídy orgánových systémů infekce a infestace jsou řazeny do skupin dle typu patogenu a vybraných klinických syndromů.
- ^b Delirium zahrnuje delirium, dezorientaci, agitovanost, halucinaci, neklid.
- ^c Encefalopatie zahrnuje amnézii, bradyfrenii, kognitivní poruchu, stav zmatenosti, sníženou úroveň vědomí, poruchu pozornosti, dyskalkulii, dysgrafii, encefalopatii, nesouvislý projev, letargii, zhoršení paměti, zhoršení duševního stavu, změnu duševního stavu, metabolickou encefalopatii, neurotoxicitu, somnolenci, stupor.
- ^d Závratě zahrnují závratě, presynkopu, synkopu, vertigo.
- ^e Afázie zahrnuje afázii, dysartrii, pomalou řeč a poruchu řeči.
- ^f Ataxie zahrnuje ataxii, dysmetrii, poruchu chůze.
- ^g Motorická dysfunkce zahrnuje motorickou dysfunkci, svalové křeče, svalovou slabost, parkinsonismus.
- ^h Hypotenze zahrnuje hypotenzi, ortostatickou hypotenzi.
- ⁱ Gastrointestinální krvácení zahrnuje gastrointestinální krvácení, krvácení z dásní, hematochezii, krvácení z hemoroidů, melénu, krvácení v dutině ústní.
- ^j Únava zahrnuje únavu, malátnost.
- ^k Edém zahrnuje edém, periferní edém, edém obličeje, generalizovaný edém, periferní otoky.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom z uvolnění cytokinů

V souhrnných studiích (KarMMA, CRB-401 a KarMMA-3) se CRS objevil u 84,6 % pacientů léčených přípravkem Abecma. CRS 3. nebo vyššího stupně (Lee a kol., 2014) se objevil u 5,1 % pacientů a fatální CRS (5. stupně) byl hlášen u 0,7 % pacientů. Medián doby nástupu CRS jakéhokoli stupně byl 1 den (rozsah: 1 až 17 dní) a medián doby trvání CRS byl 4 dny (rozsah: 1 až 63 dní).

Nejčastějšími projevy CRS (≥ 10 %) byly pyrexie (82,6 %), hypotenze (29,1 %), tachykardie (24,7 %), zimnice (18,8 %), hypoxie (15,9 %), bolest hlavy (11,2 %) a zvýšená hladina C-reaktivního proteinu (10,5 %). Příhody 3. nebo vyššího stupně, které mohou být pozorovány v souvislosti s CRS, zahrnovaly fibrilaci síní, syndrom kapilárního úniku, hypotenzi, hypoxii a HLH/MAS.

Ze 409 pacientů dostávalo 59,7 % tocilizumab; 37,2 % dostalo jednu dávku, zatímco 22,5 % dostalo více než 1 dávku tocilizumabu k léčbě CRS. Celkově dostalo 22,7 % pacientů alespoň 1 dávku kortikosteroidů k léčbě CRS. Ve studiích KarMMA a CRB-401 z 92 pacientů s cílovou dávkou 450×10^6 CAR-pozitivních T-lymfocytů dostalo 54,3 % pacientů tocilizumab a 22,8 % dostalo alespoň 1 dávku kortikosteroidů k léčbě CRS. Ve studii KarMMA-3 z 225 pacientů, kteří dostali infuzi přípravku Abecma, dostalo 71,6 % pacientů tocilizumab a 28,4 % dostalo alespoň 1 dávku kortikosteroidů k léčbě CRS. Pokyny ke sledování a léčbě viz bod 4.4.

Neurologické nežádoucí účinky včetně ICANS

V souhrnných studiích 409 pacientů, bez ohledu na přisouzení neurotoxicity léčbě ze strany zkoušejícího, byly nejčastějšími neurologickými nebo psychiatrickými nežádoucími účinky ($\geq 5\%$) bolest hlavy (22,5 %), závratě (12,5 %), stav zmatenosti (11,0 %), insomnie (10,3 %), úzkost (5,9 %), třes (5,6 %) a somnolence (5,6 %). Mezi další neurologické nežádoucí účinky, které se vyskytovaly s menší frekvencí a byly považovány za klinicky důležité, patřila encefalopatie (3,4 %) a afázie (2,9 %).

Neurotoxicita zaznamenaná zkoušejícími, což byla primární metoda hodnocení neurotoxicity související s CAR-pozitivními T-lymfocyty ve studiích KarMMa a KarMMa-3, se vyskytla u 57 (16,1 %) ze 353 pacientů léčených přípravkem Abecma, včetně neurotoxicity 3. nebo 4. stupně u 3,1 % pacientů (žádné příhody 5. stupně nebyly hlášeny). Medián doby nástupu první příhody byl 3 dny (rozsah: 1 až 317 dní, u jednoho pacienta se 317. den objevila encefalopatie v důsledku zhoršující se pneumonie a kolitidy způsobené bakterií *Clostridium difficile*). Medián doby trvání byl 3 dny (rozsah: 1 až 252 dní, u jednoho pacienta se 43. den po podání ide-cel infuze objevila neurotoxicita [nejvyššího stupně 3], která odezněla po 252 dnech). Celkově 7,1 % pacientů dostalo alespoň 1 dávku kortikosteroidů k léčbě neurotoxicity související s CAR-pozitivními T-lymfocyty.

Ve studii KarMMa, v rozmezí cílových dávek 7,8 % pacientů dostalo alespoň 1 dávku kortikosteroidů k léčbě neurotoxicity související s CAR-pozitivními T-lymfocyty, zatímco při cílové dávce 450×10^6 CAR-pozitivních T-lymfocytů, 14,8 % pacientů dostalo alespoň 1 dávku kortikosteroidů.

Ve studii KarMMa-3, ze všech pacientů, kteří dostali infuzi přípravku Abecma v rozmezí cílových dávek, dostalo 6,7 % pacientů alespoň 1 dávku kortikosteroidů k léčbě neurotoxicity související s CAR-pozitivními T-lymfocyty.

U 353 pacientů ve studiích KarMMa a KarMMa-3, byly nejčastějšími projevy neurotoxicity zaznamenané zkoušejícím ($\geq 2\%$) stav zmatenosti (8,5 %), encefalopatie (3,4 %), somnolence (2,8 %), afázie (2,5 %), třes (2,3 %), poruchy pozornosti (2,0 %) a dysgrafie (2,0 %). Pokyny ke sledování a léčbě viz bod 4.4.

Febrilní neutropenie a infekce

V souhrnných studiích se infekce objevily u 62,8 % pacientů. Infekce 3. nebo 4. stupně se objevily u 23,2 % pacientů. Infekce 3. nebo 4. stupně s nespecifikovaným patogenem se objevily u 15,2 %, virové infekce u 7,6 %, bakteriální infekce u 4,6 % a mykotické infekce u 1,2 % pacientů. Fatální infekce s nespecifikovaným patogenem byly hlášeny u 2,0 % pacientů, 0,7 % pacientů mělo fatální mykotickou nebo virovou infekci a 0,2 % pacientů mělo fatální bakteriální infekci. Pokyny ke sledování a léčbě viz bod 4.4.

Febrilní neutropenie (3. nebo 4. stupně) byla pozorována u 10,8 % pacientů po infuzi přípravku Abecma. Febrilní neutropenie se může vyskytovat souběžně s CRS. Pokyny ke sledování a léčbě viz bod 4.4.

Prolongovaná cytopenie

Pacienti mohou po lymfodepleční chemoterapii a infuzi přípravku Abecma vykazovat prolongované cytopenie. V souhrnných studiích nedošlo k úpravě do posledního vyšetření během prvního měsíce u 38,2 % ze 395 pacientů, kteří měli neutropenii 3. nebo 4. stupně, a u 71,3 % z 230 pacientů, kteří měli trombocytopenii 3. nebo 4. stupně během prvního měsíce po infuzi přípravku Abecma. Ze 151 pacientů s neutropenií neupravenou do 1. měsíce došlo u 88,7 % pacientů k zotavení z neutropenie 3. nebo 4. stupně s mediánem doby zotavení 1,9 měsíce od podání infuze přípravku Abecma. Ze 164 pacientů s trombocytopenií neupravenou do 1 měsíce došlo u 79,9 % pacientů k zotavení z trombocytopenie 3. nebo 4. stupně s mediánem doby zotavení 2,0 měsíce. Pokyny ke sledování a léčbě viz bod 4.4.

Hypogamaglobulinemie

V souhrnných studiích byla hypogamaglobulinemie hlášena u 13,7 % pacientů léčených přípravkem Abecma s mediánem doby nástupu 90 dnů (rozmezí 1 až 326). Pokyny ke sledování a léčbě viz bod 4.4.

Imunogenita

Přípravek Abecma má potenciál indukovat anti-CAR protilátky. V klinických studiích byla humorální imunogenita přípravku Abecma měřena stanovením anti-CAR protilátek v séru před podáním přípravku a po něm. V souhrnných studiích KarMMA, CRB-401 a KarMMA-3 bylo 3,2 % pacientů pozitivně testovaných na anti-CAR protilátky před infuzí a anti-CAR protilátky po infuzi byly zjištěny u 56,2 % pacientů. Neexistuje žádný důkaz, že by přítomnost preexistujících anti-CAR protilátek a anti-CAR protilátek po infuzi měla vliv na buněčnou expanzi, bezpečnost a účinnost přípravku Abecma.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

K dispozici jsou jen omezené údaje týkající se předávkování přípravkem Abecma.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika, ATC kód: L01XL07

Mechanismus účinku

Abecma představuje léčbu CAR (chimérický antigenní receptor)-pozitivními T-lymfocyty, která cílí na antigen maturace B-buněk (*B-cell maturation antigen*, BCMA), který je exprimován na povrchu normálních a maligních plazmatických buněk. Konstrukt CAR obsahuje doménu scFv s antigenní specifitou zacílenou na BCMA, transmembránovou doménu, doménu CD3-zeta aktivující T-lymfocyty a 4-1BB kostimulační doménu. Antigen-specifická aktivace přípravku Abecma vede k proliferaci CAR-pozitivních T-lymfocytů, k sekreci cytokinů a následnému cytolytickému zabíjení buněk exprimujících BCMA.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie KarMMA-3

Studie KarMMA-3 byla otevřená, multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná studie, která hodnotila účinnost a bezpečnost přípravku Abecma ve srovnání se standardními režimy, u dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali dva až čtyři předchozí režimy léčby myelomu, zahrnující imunomodulátor, inhibitor proteazomu a daratumumab, a kteří byli refrakterní vůči poslednímu režimu léčby myelomu. Každému pacientovi byl před zařazením přidělen standardní režim v závislosti na pacientově poslední léčbě myelomu. Standardní režimy se skládaly z daratumumabu, pomalidomidu, dexamethasonu (DPd); daratumumabu, bortezomibu, dexamethasonu (DVD); ixazomibu, lenalidomidu, dexamethasonu (IRd); karfilzomibu, dexamethasonu (Kd) nebo elotuzumabu, pomalidomidu, dexamethasonu (EPd). U pacientů zařazených do ramene s přípravkem Abecma měl být přidělený standardní režim použit jako překlenovací léčba, pokud to bylo klinicky indikováno.

Do studie byli zařazeni pacienti, kteří dosáhli odpovědi (minimální odpověď nebo lepší) na alespoň 1 předchozí léčebný režim a měli skóre fyzické aktivity podle ECOG 0 nebo 1. Ze studie byli vyloučeni pacienti s postižením CNS myelomem, anamnézou poruch CNS (jako jsou epileptické záchvaty), předchozí alogenní SCT nebo s jakoukoli předchozí léčbou nádorových onemocnění založenou na genové terapii, experimentální buněčnou terapií nádorových onemocnění nebo cílenou léčbou BCMA, probíhající léčbou imunosupresivy, se sérovou clearance kreatininu < 45 ml/min, sérovou hladinou aspartátaminotransferázy (AST) nebo alaninaminotransferázy (ALT) $> 2,5$ násobek horní hranice normálu a ejekční frakci levé komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) < 45 %. Dále byli vyloučeni pacienti, pokud byl absolutní počet neurofilů $< 1\,000/\mu\text{l}$ a počet krevních destiček $< 75\,000/\mu\text{l}$ u pacientů, u nichž < 50 % jaderných buněk kostní dřeně tvoří plazmatické buňky, a pokud byl počet krevních destiček $< 50\,000/\mu\text{l}$ u pacientů, u nichž ≥ 50 % jaderných buněk kostní dřeně tvoří plazmatické buňky.

Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 k léčbě relabujícího a refrakterního mnohočetného myelomu přípravkem Abecma ($n = 254$) nebo léčbě ve standardním režimu ($n = 132$). Randomizace byla stratifikována podle věku, počtu předchozích režimů léčby myelomu a vysoce rizikových cytogenetických abnormalit. Pacientům, kteří byli léčeni ve standardním režimu, mohl být po potvrzené progresi onemocnění podáván přípravek Abecma.

Pacienti randomizovaní k léčbě přípravkem Abecma dostávali lymfodepleční chemoterapii zahrnující cyklofosamid (300 mg/m^2 i.v. infuze denně po dobu 3 dnů) a fludarabin (30 mg/m^2 i.v. infuze denně po dobu 3 dnů), počínaje 5 dní před cílovým datem infuze přípravku Abecma. Mezi aferézou a až 14 dny do zahájení lymfodepleční chemoterapie byl povolen 1 cyklus protinádorové léčby DPd, DVd, IRd, Kd nebo EPd za účelem kontroly onemocnění (překlenovací léčba).

Z 254 pacientů randomizovaných k léčbě přípravkem Abecma podstoupilo 249 (98 %) pacientů leukaferézu a 225 (88,6 %) pacientů dostalo přípravek Abecma. Z 225 pacientů absolvovalo 192 (85,3 %) pacientů překlenovací léčbu. Dvacet devět pacientů nedostalo přípravek Abecma z důvodu úmrtí ($n = 4$), nežádoucích příhod ($n = 5$), odstoupení pacienta ($n = 2$), rozhodnutí lékaře ($n = 7$), nesplnění kritérií pro léčbu lymfodepleční chemoterapií ($n = 8$) nebo výrobní chyby ($n = 3$).

Povolené rozmezí dávek bylo 150 až 540×10^6 CAR-pozitivních T-lymfocytů. Medián skutečně obdržené dávky byl $445,3 \times 10^6$ CAR-pozitivních T-lymfocytů (rozmezí: $174,9$ až $529,0 \times 10^6$ CAR-pozitivních T-lymfocytů). Medián doby od leukaferézy do dostupnosti přípravku byl 35 dní (rozmezí: 24 až 102 dní) a medián doby od leukaferézy do infuze byl 49 dní (rozmezí: 34 až 117 dní).

Ze 132 pacientů randomizovaných do standardních režimů bylo léčeno 126 (95,5 %) pacientů. Šest pacientů ukončilo léčbu, aniž by ji dostalo, z důvodu progresse onemocnění ($n = 1$), odstoupení pacienta ($n = 3$) nebo rozhodnutí lékaře ($n = 2$). Pacienti, kteří podstoupili standardní režimy, mohli na žádost zkoušejícího dostávat přípravek Abecma po potvrzení progresse onemocnění nezávislou kontrolní komisí (*independent review committee*, IRC) na základě kritérií Mezinárodní myelomové pracovní skupiny (*International Myeloma Working Group*, IMWG) a potvrzené způsobilosti. Ze způsobilých pacientů podstoupilo 69 (54,8 %) leukaferézu a 60 (47,6 %) byl podán přípravek Abecma.

Tabulka 4 shrnuje výchozí charakteristiky pacientů a onemocnění ve studii KarMMa-3.

Tabulka 4. Výchozí demografické údaje / charakteristiky onemocnění pacientů ve studii KarMMa-3

Charakteristika	Abecma (n = 254)	Standardní režimy (n = 132)
Věk (roky)		
Medián (min., max.)	63 (30; 81)	63 (42; 83)
≥ 65 let, n (%)	104 (40,9)	54 (40,9)
≥ 75 let, n (%)	12 (4,7)	9 (6,8)
Pohlaví, muž, n (%)	156 (61,4)	79 (59,8)
Rasa, n (%)		
Asijská	7 (2,8)	5 (3,8)
Černošská	18 (7,1)	18 (13,6)
Bělošská	172 (67,7)	78 (59,1)
Skóre fyzické aktivity podle 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)
Pacienti s extramedulárním plazmocytomem, n (%)	61 (24,0)	32 (24,2)
Doba od počáteční diagnózy (roky), n medián (min., max.)	251 4,1 (0,6; 21,8)	131 4,0 (0,7; 17,7)
Předchozí transplantace kmenových buněk, n (%)	214 (84,3)	114 (86,4)
Výchozí cytogenetická abnormalita, n (%)^b		
Vysoké riziko ^c	107 (42,1)	61 (46,2)
Bez vysokého rizika	114 (44,9)	55 (41,7)
Nehodnotitelné / Chybějící	33 (13,0)	16 (12,1)
Revidované výchozí stadium dle ISS (odvozené)^d, n (%)		
Stadium I	50 (19,7)	26 (19,7)
Stadium II	150 (59,1)	82 (62,1)
Stadium III	31 (12,2)	14 (10,6)
Není známo	23 (9,1)	10 (7,6)
Distribuce předchozích režimů léčby myelomu n (%)		
2	78 (30,7)	39 (29,5)
3	95 (37,4)	49 (37,1)
4	81 (31,9)	44 (33,3)

Charakteristika	Abecma (n = 254)	Standardní režimy (n = 132)
Refrakterní status na předchozí druhy léčby, n (%)		
IMiD	224 (88,2)	124 (93,9)
Inhibitor proteazomu (PI)	189 (74,4)	95 (72,0)
Protilátky anti-CD38	242 (95,3)	124 (93,9)
Trojité refrakterní^e, n (%)	164 (64,6)	89 (67,4)

ECOG = Východní kooperativní onkologická skupina (*Eastern Cooperative Oncology Group*); IMiD = imunomodulační látky (*immunomodulatory agents*); ISS = Mezinárodní stagingový systém (*International Staging System*); max. = maximum; min. = minimum

^a Všichni pacienti měli při screeningu skóre ECOG 0 nebo 1, ale skóre ECOG může být na počátku > 1.

^b Výchozí cytogenetická abnormalita byla stanovena na základě výchozí cytogenetiky z centrální laboratoře, pokud byla k dispozici. Pokud centrální laboratoř nebyla k dispozici nebo nebyla známa, byla použita cytogenetika před screeningem.

^c Vysoké riziko je definováno jako delece v chromozomu 17p (del[17p]), translokace zahrnující chromozomy 4 a 14 (t[4;14]) nebo translokace zahrnující chromozomy 14 a 16 (t[14;16]).

^d Revidovaný ISS byl odvozen od výchozího stadia ISS, cytogenetické abnormality a laktátdehydrogenázy v séru.

^e Trojitě refrakterní je definováno jako refrakterní vůči imunomodulátoru, inhibitoru proteazomu a protilátce anti-CD38.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu (*progression free survival*, PFS) podle IMWG jednotných kritérií pro mnohočetný myelom (*Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma*), jak je určila nezávislá kontrolní komise (IRC). Dalšími parametry účinnosti byly celková léčebná odpověď (*overall response rate*, ORR), celkové přežití (*overall survival*, OS) a výsledky hlášené pacienty. Na základě předem specifikované průběžné analýzy při 80 % informační frakce s mediánem doby sledování 18,6 měsíce bylo u přípravku Abecma prokázáno statisticky významné zlepšení PFS ve srovnání s ramenem se standardními režimy; HR = 0,493 (95% CI: 0,38; 0,65, oboustranná p-hodnota < 0,0001). Výsledky následné primární analýzy (uvedené v tabulce 5 a na obrázku 1) s mediánem doby sledování 30,9 měsíce byly v souladu s průběžnou analýzou.

Tabulka 5. Souhrn výsledků účinnosti studie KarMMa-3 (populace se záměrem léčby)

	Rameno s přípravkem Abecma (n = 254)	Rameno se standardními režimy (n = 132)
Přežití bez progresu		
Počet příhod, n (%)	184 (72,4)	105 (79,5)
Medián, měsíce [95% CI] ^a	13,8 [11,8; 16,1]	4,4 [3,4; 5,8]
Poměr rizik [95% CI] ^b	0,49 [0,38; 0,63]	
Celková léčebná odpověď		
n (%)	181 (71,3)	56 (42,4)
95% CI (%) ^c	(65,7; 76,8)	(34,0; 50,9)
CR nebo lepší (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, je-li nejlepší odpověď CR		
n	111	7
Medián, měsíce [95% CI]	15,7 [12,1; 22,1]	24,1 [4,6; NA]
DOR, je-li nejlepší odpověď PR		
n	181	56
Medián, měsíce [95% CI]	16,5 [12,0; 19,4]	9,7 [5,4; 15,5]

	Rameno s přípravkem Abecma (n = 254)	Rameno se standardními režimy (n = 132)
MRD-negativní status na základě NGS a ≥ CR		
Míra negativity MRD, n (%) ^d	57 (22,4)	1 (0,8)
95% CI (%) ^c	(17,3; 27,6)	(0,0; 2,2)

CI = interval spolehlivosti (*confidence interval*); CR = kompletní odpověď (*complete response*); DOR = trvání odpovědi (*duration of response*); MRD = minimální reziduální onemocnění (*minimal residual disease*); PR = částečná odpověď (*partial response*); sCR = striktní kompletní odpověď (*stringent complete response*); VGPR = velmi dobrá částečná odpověď (*very good partial response*).

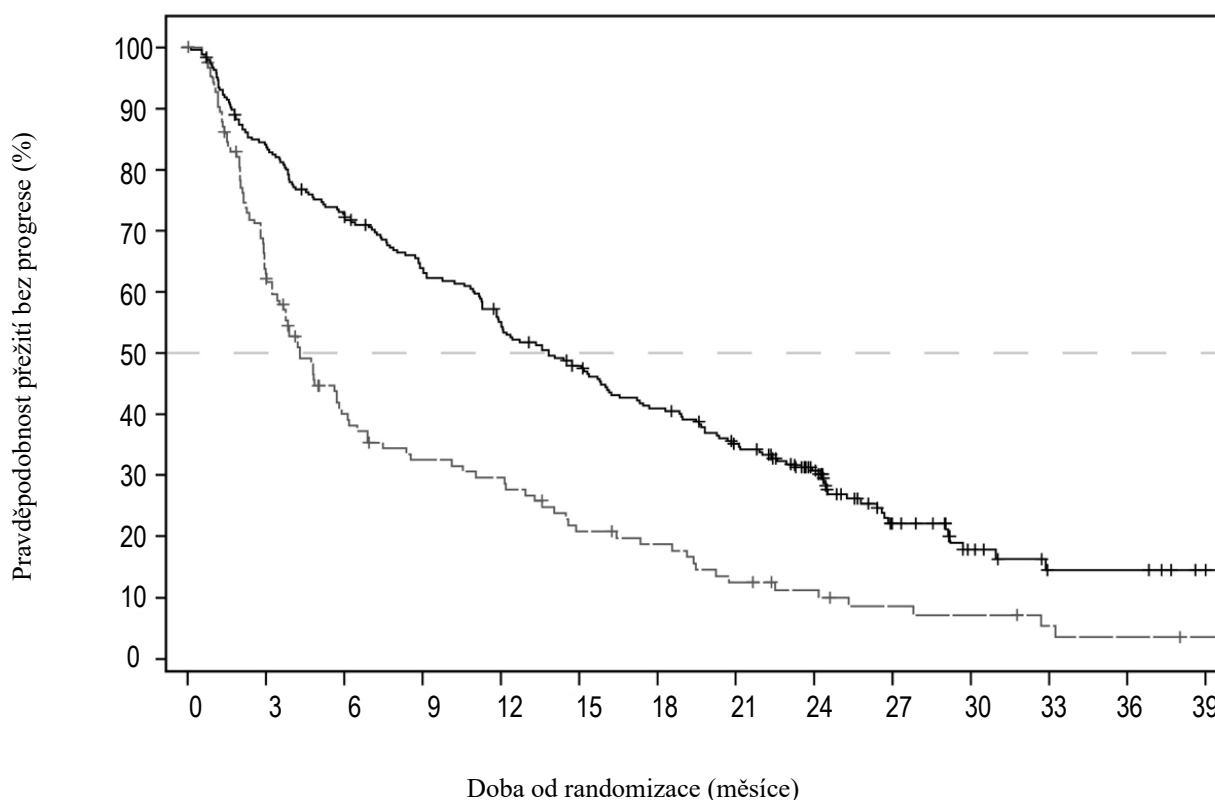
^a Kaplanův-Meierův odhad.

^b Na základě stratifikovaného jednorozměrného Coxova modelu proporcionálních rizik.

^c Oboustranný Waldův interval spolehlivosti.

^d MRD negativita byla definována jako podíl všech pacientů v ITT populaci, kteří dosáhli CR nebo striktní CR a jsou MRD negativní v kterémkoli časovém bodě během 3 měsíců před dosažením CR nebo striktní CR až do doby progresce nebo úmrtí. Na základě prahové hodnoty 10^{-5} při použití ClonoSEQ, stanovení sekvenováním nové generace (*next-generation sequencing*, NGS).

Obrázek 1. Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce na základě hodnocení IRC ve studii KarMMa-3 (populace se záměrem léčby)



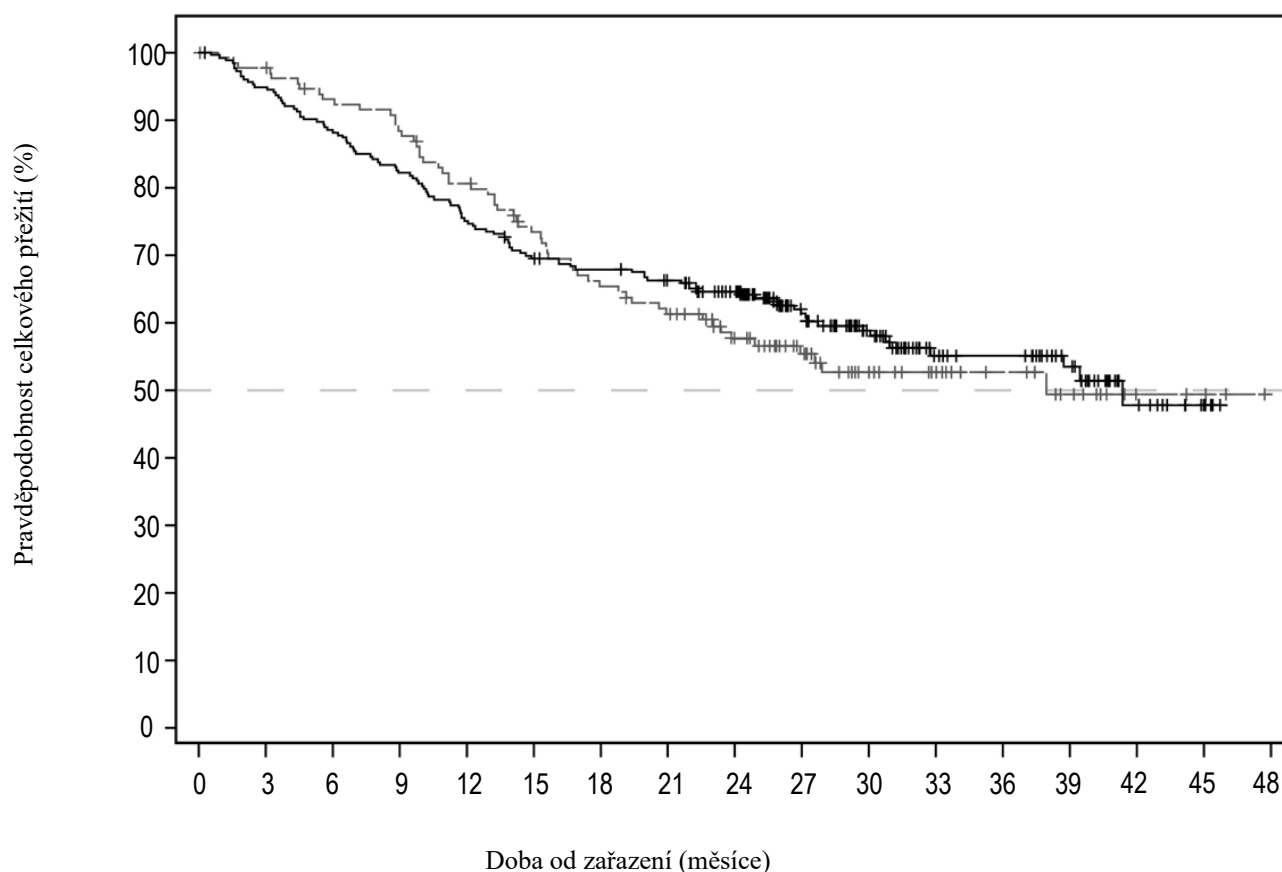
Počet pacientů v riziku

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

V době závěrečné analýzy PFS bylo dosaženo 74 % plánovaných příhod OS. Pacienti léčení ve standardním režimu mohli po potvrzené progresi onemocnění dostat přípravek Abecma, údaje o OS jsou proto zkráceny 74 (56,1 %) pacienty z ramene se standardními režimy, kterým byl podán přípravek Abecma jako následná léčba. Medián OS pro přípravek Abecma byl 41,4 měsíce (95% CI: 30,9; NR) oproti standardním režimům 37,9 měsíce (95% CI: 23,4; NR); HR = 1,01 (95 % CI: 0,73; 1,40). Obrázek 2 znázorňuje Kaplanovu-Meierovu křivku pro OS v populaci se záměrem léčby (bez cross-over korekce).

Ve srovnání s ramenem se standardními režimy (9/132; 6,8 %) došlo v rameni s přípravkem Abecma k úmrtí většího počtu pacientů do 6 měsíců po randomizaci (30/254; 11,8 %). Ze 30 pacientů s příhodou předčasného úmrtí v rameni Abecma nebyl přípravek Abecma nikdy podán 17 pacientům a 13 z těchto 17 pacientů zemřelo na progresi onemocnění (viz bod 4.4 o rychle progredujícím onemocnění). Vysoce rizikové faktory, jako jsou vysoce rizikové cytogenetické abnormality, stadium R-ISS III, přítomnost extramedulárního plasmocytomu nebo vysoká nádorová zátěž (viz bod 4.4 o rychle progredujícím onemocnění), jsou spojeny s vyšším rizikem předčasného úmrtí.

Obrázek 2. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití na základě hodnocení IRC ve studii KarMMA-3 (populace se záměrem léčby)



Počet pacientů v riziku

—	Abecma																
	254	240	223	208	190	175	169	161	143	103	75	48	44	30	13	4	0
----	Standardní režimy																
	132	128	120	114	103	91	81	75	59	45	32	24	18	11	4	3	0

Studie KarMMA

Studie KarMMA byla otevřená, jednoramenná, multicentrická studie, která hodnotila účinnost a bezpečnost přípravku Abecma u dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň 3 předchozí léčby myelomu, zahrnující imunomodulátor, inhibitor proteazomu a protilátku anti-CD38, a kteří byli refrakterní vůči poslednímu režimu léčby. Pacienti s postižením CNS myelomem, jinou léčbou zaměřenou na BCMA či alogenní SCT v anamnéze nebo předchozí genovou terapií nebo jinou léčbou geneticky modifikovanými buňkami nebyli do studie zařazeni. Pacienti s poruchami CNS v anamnéze (jako jsou epileptické záchvaty), nedostatečnou funkcí jater, ledvin, kostní dřeně, srdce či plic nebo pacienti podstupující léčbu imunosupresivy nebyli do studie zařazeni.

Studie zahrnovala období před léčbou (screening, leukaferéza a překlenovací terapii [v případě potřeby]); léčbu (lymfodepleční chemoterapie a infuze přípravku Abecma); a období po léčbě

(probíhající) po dobu nejméně 24 měsíců po infuzi přípravku Abecma nebo do zdokumentované progresi onemocnění, podle toho, co nastalo později. Období lymfodepleční chemoterapie mělo podobu jednoho 3denního cyklu podávání cyklofosfamidu (i.v. infuze 300 mg/m² denně po dobu 3 dnů) a fludarabinu (i.v. infuze 30 mg/m² denně po dobu 3 dnů), který začínal 5 dnů před cílovým termínem podání infuze přípravku Abecma. Pacienti byli hospitalizováni po dobu 14 dnů po infuzi přípravku Abecma za účelem sledování a léčby potenciálního CRS a neurotoxicity.

Ze 140 pacientů, kteří byli zařazeni (tj. absolvovali leukaferézu), dostalo 128 pacientů infuzi přípravku Abecma. Ze 140 pacientů pouze jeden nedostal přípravek kvůli výrobní chybě. Jedenáct dalších pacientů nebylo přípravkem Abecma léčeno kvůli rozhodnutí lékaře (n = 3), odstoupení pacienta (n = 4), nežádoucím příhodám (n = 1), progresi onemocnění (n = 1) nebo úmrtí (n = 2) před podáním přípravku Abecma.

Protinádorová léčba za účelem kontroly onemocnění (překlenovací) byla povolena mezi aferézou a lymfodepleční chemoterapií, přičemž poslední dávka byla podána nejméně 14 dní před zahájením lymfodepleční chemoterapie. Ze 128 pacientů léčených přípravkem Abecma většina pacientů (87,5 %) podstoupila protinádorovou léčbu za účelem kontroly onemocnění na základě rozhodnutí zkoušejícího lékaře.

Dávky, na které se klinická studie zaměřovala, byly 150, 300 nebo 450 x 10⁶ CAR-pozitivních T-lymfocytů na infuzi. Povolené rozmezí dávky bylo 150 až 540 x 10⁶ CAR-pozitivních T-lymfocytů. Tabulka 6 níže znázorňuje cílové hladiny dávky použité v klinické studii na základě celkových CAR-pozitivních T-lymfocytů a odpovídající rozsah skutečně podané dávky definovaný jako životaschopné CAR-pozitivní T-lymfocyty.

Tabulka 6. Celková dávka CAR-pozitivních T-lymfocytů s odpovídajícím rozmezím dávek životaschopných CAR-pozitivních T-lymfocytů (x10⁶) – studie KarMMA

Cílová dávka založená na celkovém počtu CAR-pozitivních T-lymfocytů, včetně životaschopných i neživotaschopných buněk (x 10⁶)	Životaschopné CAR-pozitivní T-lymfocyty (x 10⁶) (min, max)
150	133 až 181
300	254 až 299
450	307 až 485

Tabulka 7 shrnuje výchozí charakteristiky pacientů a onemocnění pro zařazenou a léčenou populaci ve studii.

Tabulka 7. Výchozí demografické údaje / charakteristiky onemocnění pro studijní populaci – studie KarMMA

Charakteristika	Celkem zařazeno (n = 140)	Celkem léčeno (n = 128)
Věk (roky)		
Medián (min., max.)	60,5 (33, 78)	60,5 (33, 78)
≥ 65 let, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 let, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Pohlaví, muž, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)

Charakteristika	Celkem zařazeno (n = 140)	Celkem léčeno (n = 128)
Rasa, n (%)		
Asijská	3 (2,1)	3 (2,3)
Černošská	8 (5,7)	6 (4,7)
Bělošská	113 (80,7)	103 (80,5)
Skóre fyzické aktivity podle ECOG, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 ^a	3 (2,1)	3 (2,3)
Pacienti s extramedulárním plazmocytomem, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Doba od počáteční diagnózy (roky), medián (min., max.)	6 (1,0, 17,9)	6 (1,0, 17,9)
Předchozí transplantace kmenových buněk, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Výchozí cytogenetické vysoké riziko^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Revidované výchozí stadium dle ISS (odvozené)^d, n (%)		
Stadium I	14 (10,0)	14 (10,9)
Stadium II	97 (69,3)	90 (70,3)
Stadium III	26 (18,6)	21 (16,4)
Není známo	3 (2,1)	3 (2,3)
Počet předchozích terapií myelomu^e, medián (min., max.)	6 (3, 17)	6 (3, 16)
Trojitě refrakterní^f, n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Clearance kreatininu (ml/min), n (%)		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 až < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 až < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 až < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

max. = maximum; min. = minimum

^a Tito pacienti měli skóre ECOG < 2 při screeningu pro zjištění způsobilosti, ale následně se jejich skóre ECOG zhoršilo na hodnotu ≥ 2 ve výchozím stavu před zahájením lymfodepleční chemoterapie.

^b Výchozí cytogenetická abnormalita byla založena na výchozí cytogenetice z centrální laboratoře, byla-li dostupná. Pokud centrální laboratoř nebyl dostupná nebo nebyla známa, použila se cytogenetika před screeningem.

^c Vysoké riziko je definováno jako delece v chromozomu 17p (del[17p]), translokace zahrnující chromozomy 4 a 14 (t[4;14]) nebo translokace zahrnující chromozomy 14 a 16 (t[14;16]).

^d Revidovaný mezinárodní stagingový systém (ISS) byl odvozen od výchozího stadia ISS, cytogenetické abnormality a laktátdehydrogenázy v séru.

^e Indukce s nebo bez transplantace hematopoetických kmenových buněk a s nebo bez udržovací léčby byla považována za jednu léčbu.

^f Trojitě refrakterní je definováno jako refrakterní vůči imunomodulátoru, inhibitoru proteazomu a protilátce anti-CD38.

Medián doby od leukaferézy do dostupnosti přípravku byl 32 dní (rozmezí: 24 až 55 dní) a medián doby od leukaferézy do infuze byl 40 dní (rozmezí: 33 až 79 dní). Medián skutečné dávky obdržené napříč všemi dávkami, na které cílila klinická studie, byl 315,3 x 10⁶ CAR-pozitivních T-lymfocytů (rozmezí: 150,5 až 518,4).

Účinnost byla hodnocena na základě celkové léčebné odpovědi (ORR), kompletní léčebné odpovědi (CR) a délky trvání odpovědi (*duration of response*, DOR) nezávislou hodnotící komisí. Dalším zahrnutým cílovým parametrem účinnosti bylo minimální reziduální onemocnění (MRD) s využitím sekvenování nové generace (*next-generation sequencing*, NGS).

Výsledky účinnosti napříč dávkami, na které cílila klinická studie (150 až 450 x 10⁶ CAR-pozitivních T-lymfocytů), jsou uvedeny v tabulce 8. Medián doby následného sledování u všech pacientů léčených přípravkem Abecma byl 19,94 měsíce.

Tabulka 8. Souhrn účinnosti na základě studie KarMMA

	Zařazeno ^a (n = 140)	Léčená populace Cílová dávka přípravku Abecma (CAR-pozitivní T-lymfocyty)			
		150 x 10 ^{6b} (n = 4)	300 x 10 ⁶ (n = 70)	450 x 10 ⁶ (n = 54)	Celkem 150 až 450 x 10 ⁶ (n = 128)
Celková léčebná odpověď^c (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
95% CI ^c	59,4; 74,9	6,8; 93,2	56,4; 79,1	68,6; 90,7	65,8; 81,1
CR nebo lepší, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
95% CI ^c	22,4; 37,6	0,6; 80,6	18,4; 40,6	25,9; 53,1	24,7; 40,9
VGPR nebo lepší, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
95% CI ^c	40,3; 56,9	6,8; 93,2	32,4; 56,7	50,6; 77,3	44,5; 61,8
MRD-negativní status^d a ≥ CR					
Na základě léčených pacientů	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
95% CI	–	0,6; 80,6	14,8; 36,0	15,0; 39,7	17,8; 33,4
Doba do odpovědi, n	94	2	48	44	94
Medián (měsíce)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Min., max.	0,5; 8,8	1,0; 1,0	0,5; 8,8	0,9; 2,0	0,5; 8,8
Doba trvání odpovědi (PR nebo lepší)^e, n	94	2	48	44	94
Medián (měsíce)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
95% CI	8,0; 11,4	2,8; 28,8	5,4; 11,0	10,3; 17,0	8,0; 11,4

CAR = chimérický antigenní receptor; CI = interval spolehlivosti (confidence interval); CR = kompletní odpověď (complete response); MRD = minimální reziduální onemocnění (minimal residual disease); NE = nelze odhadnout (not estimable); PR = částečná odpověď (partial response); sCR = striktní kompletní odpověď (stringent complete response); VGPR = velmi dobrá částečná odpověď (very good partial response).

^a Všichni pacienti, kteří podstoupili leukaferézu.

^b Dávka 150 x 10⁶ CAR-pozitivních T-lymfocytů není součástí schváleného rozmezí dávek.

^c Pro „celkovou (léčenou populaci“ a „zařazenou populaci“): Waldův CI; pro jednotlivé úrovně cílové dávky: Clopperův-Pearsonův přesný CI.

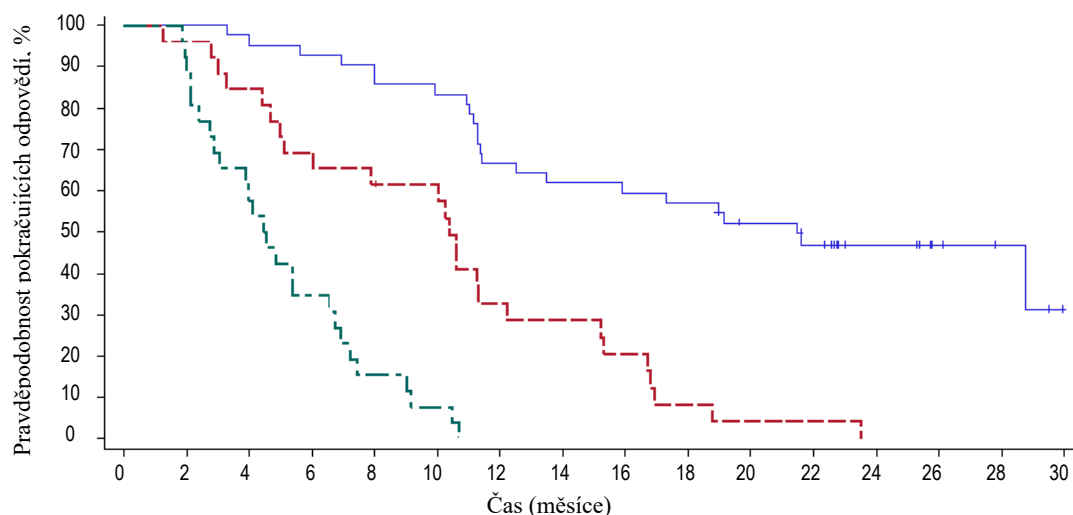
^d Na základě prahu 10⁻⁵ s použitím sekvenování nové generace. 95% CI pro procento negativity MRD používá pro jednotlivé úrovně cílové dávky i pro léčenou populaci Clopperův-Pearsonův přesný CI.

^e Medián a 95% CI jsou založeny na Kaplanově-Meierově přístupu.

Poznámka: Cílová dávka je 450 x 10⁶ CAR-pozitivních T-lymfocytů v rozmezí od 150 do 540 x 10⁶ CAR-pozitivních T-lymfocytů. Dávka 150 x 10⁶ CAR-pozitivních T-lymfocytů není součástí schváleného rozmezí dávek.

Kaplanovu-Meierovu křivku délky trvání odpovědi dle nejlepší celkové odpovědi znázorňuje obrázek 3.

Obrázek 3. Kaplanova-Meierova křivka délky trvání odpovědi na základě hodnocení odpovědi nezávislou komisí dle kritérií IMWG – nejlepší celkové odpovědi (populace léčená přípravkem Abecma – studie KarMMa)



CR nebo lepší	42	42	40	39	36	35	28	26	25	24	20	17	10	6	3	0
VGPR	26	25	22	18	16	15	8	7	5	2	1	1	0	0	0	0
PR	26	23	15	9	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

— CR nebo lepší: pacienti: 42; příhody: 23; medián: 21,45 (95% CI: 12,52; NE)

- - VGPR: pacienti: 26; příhody: 25; medián: 10,38 (95% CI: 5,09; 12,22)

- - PR: pacienti: 26; příhody: 26; medián: 4,50 (95% CI: 2,86; 6,54)

CI = interval spolehlivosti (*confidence interval*); IMWG = Mezinárodní pracovní skupina zabývající se problematikou mnohočetného myelomu (*International Myeloma Working Group*); NE = nelze odhadnout (*not estimable*). Dva pacienti s dávkou 150×10^6 CAR-pozitivních T-lymfocytů, která neodpovídá rozmezí schváleného dávkování, jsou do obrázku 3 zahrnuti.

Zvláštní populace

Starší pacienti

V klinických hodnoceních s přípravkem Abecma bylo 163 (39,9 %) pacientů ve věku 65 a více let a 17 (4,2 %) pacientů bylo ve věku 75 a více let. Nebyly pozorovány žádné klinicky důležité rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti přípravku Abecma mezi těmito pacienty a pacienty mladšími 65 let.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Abecma u všech podskupin pediatrické populace k léčbě novotvarů ze zralých B-buněk (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po infuzi přípravku Abecma CAR-pozitivní T-lymfocyty proliferují a vykazují rychlou multilogaritmickou expanzi následovanou biexponenciálním poklesem. Medián doby maximální expanze v periferní krvi (T_{max}) nastal 11 dní po infuzi.

Přípravek Abecma může přetrvávat v periferní krvi po dobu až 1 roku po infuzi.

Hladiny transgenů u přípravku Abecma vykazovaly pozitivní souvislost s objektivní odpovědí nádoru (částečná odpověď nebo lepší). Ve studii KarMMa-3, u pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Abecma, byl medián hodnot C_{max} u respondérů ($n = 180$) přibližně 5,4násobně vyšší ve srovnání

s odpovídajícími hodnotami u non-respondérů ($n = 40$). Medián hodnot AUC_{0-28dn} u respondérů ($n = 180$) byl přibližně 5,5násobně vyšší než u non-respondérů ($n = 38$). Ve studii KarMMA, u pacientů, kterým byl podán přípravek Abecma, byl medián hodnot C_{max} u respondérů ($n = 93$) přibližně 4,5násobně vyšší ve srovnání s odpovídajícími hodnotami u non-respondérů ($n = 34$). Medián hodnot AUC_{0-28dn} u pacientů s odpovědí ($n = 93$) byl přibližně 5,5násobně vyšší než u non-respondérů ($n = 32$).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin a jater

Studie poruchy funkce jater a ledvin v souvislosti s přípravkem Abecma nebyly provedeny.

Vliv věku, tělesné hmotnosti, pohlaví nebo rasy

Věk (rozmezí: 30 až 81 let) neměl žádný vliv na parametry expanze přípravku Abecma. Farmakokinetika přípravku Abecma u pacientů mladších 18 let nebyla hodnocena.

U pacientů s nižší tělesnou hmotností byla zaznamenána větší buněčná expanze. Vzhledem k vysoké variabilitě ve farmakokinetické buněčné expanzi se celkový vliv tělesné hmotnosti na parametry expanze přípravku Abecma nepovažuje za klinicky relevantní.

Pohlaví nemělo žádný vliv na parametry expanze přípravku Abecma.

Rasa ani etnikum neměly žádný významný vliv na parametry expanze přípravku Abecma.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přípravek Abecma obsahuje upravené lidské T-lymfocyty, a proto nejsou k dispozici žádné reprezentativní *in vitro* testy, *ex vivo* modely, ani *in vivo* modely, které by mohly přesně vyjadřovat toxikologické charakteristiky lidského přípravku. Proto nebyly provedeny tradiční toxikologické studie používané při vývoji léků.

Testy genotoxicity a studie kancerogenity nebyly provedeny.

Studie *in vitro* expanze nepřinesly u T-lymfocytů přípravku Abecma od zdravých dárců a pacientů žádný důkaz transformace a/nebo imortalizace a žádnou preferenční integraci v blízkosti genů, které jsou předmětem zájmu.

Vzhledem k charakteru přípravku nebyly provedeny neklinické studie fertility, reprodukce ani vývoje.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

CryoStor CS10 (obsahuje dimethylsulfoxid)

Chlorid sodný

Natrium-glukonát

Trihydrát natrium-acetátu

Chlorid draselný

Chlorid hořečnatý

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

1 rok.

Vak musí být podán během 1 hodiny od začátku rozmrazování. Po rozmrazení je nutné objem přípravku určeného k infuzi uchovávat při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek Abecma musí být uchováván v plynné fázi kapalného dusíku (≤ -130 °C) a musí zůstat zmrazený, dokud není pacient připraven k léčbě, aby bylo zajištěno, že jsou k dispozici životaschopné buňky pro podání pacientovi. Přípravek po rozmrazení znovu nezmrazujte.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rozmrazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ethylen-vinyl-acetátový kryoprezervační vak s utěsněnou plnicí hadičkou obsahující 10-30 ml (50ml vak), 30-70 ml (250ml vak) nebo 55-100 ml (500ml vak) buněčné disperze.

Kryoprezervační vak je samostatně zabalen v kovové kazetě.

Jednu individuální léčebnou dávku tvoří jeden nebo více infuzních vaků stejné velikosti a plnicího objemu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek Abecma musí být v rámci zařízení přepravován v uzavřených, nerozbitných, nepropustných nádobách.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Abecma, musí přijmout vhodná opatření (používat rukavice a brýle), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.

Příprava před podáním

Před podáním infuze přípravku Abecma je nutné potvrdit, že totožnost pacienta odpovídá identifikačním údajům pacienta uvedeným na kazetě (kazetách), infuzním vaku (infuzních vacích) a propouštěcím certifikátu infuze (RfIC) přípravku Abecma. Infuzní vak s přípravkem Abecma nesmí být vyjmut z kazety, pokud informace na štítku pacienta neodpovídají údajům léčeného pacienta. V případě jakéhokoli rozporu mezi informacemi na štítku a identifikačními údaji pacienta je nutné ihned kontaktovat společnost.

Pokud jste k léčbě obdrželi více než jeden infuzní vak, rozmrazujte vždy jen jeden infuzní vak. Rozmrazení přípravku Abecma a podání infuze je nutné správně načasovat. Začátek podávání infuze je nutné předem potvrdit a upravit dle rozmrazení, aby byl přípravek Abecma k dispozici pro podání infuze, jakmile bude pacient připraven.

Rozmrazení

- Vyjměte infuzní vak s přípravkem Abecma z kazety a před rozmrazením prohlédněte infuzní vak, zda nebyla narušena jeho celistvost, například zda neobsahuje nějaké praskliny nebo trhliny. Pokud infuzní vak jeví známky poškození nebo netěsnosti, nesmí být infuze aplikována a vak je nutné zlikvidovat v souladu s místními předpisy pro nakládání s biologickým odpadem lidského původu.

- Vložte infuzní vak do druhého sterilního vaku.
- Přípravek Abecma rozmrazujte při teplotě přibližně 37 °C pomocí schváleného rozmrazovacího zařízení nebo ve vodní lázni, dokud nebude v infuzním vaku žádný viditelný led. Jemně promíchejte obsah vaku, aby se rozptýlily viditelné shluky buněčného materiálu. V přípravku Abecma se očekává přítomnost malých shluků buněčného materiálu. Před infuzí přípravek Abecma nepromývejte, neodstřeďujte ani neresuspendujte v novém médiu.
- Infuzní vak s přípravkem Abecma je zabalen do průhledného plastového obalu, který je přeložen na zadní straně infuzního vaku. Opatrně vyjměte infuzní vak z obalu tak, že rozevřete plastový obal na zadní straně a odkryjete infuzní vak. Poté vytáhněte infuzní vak z obalu.

Podání

- Hadičky infuzního setu je nutné před infuzí naplnit injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Pro rozmrazené přípravky je třeba použít infuzní set s in-line filtrem (filtr s rozsahem velikosti pórů 170 až 260 µm, který nesmí být leukodepleční).
- Infuzi přípravku Abecma podejte do 1 hodiny od zahájení rozmrazování, jak to umožní gravitační tok.
- Po podání celého objemu infuzního vaku propláchněte hadičky, včetně in-line filtru, injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) stejnou rychlostí infuze, aby se zajistilo, že pacientovi bylo infuzí podáno co možná nejvíce buněk.
- Stejně postupujte i u dalších infuzních vaků pro identifikovaného pacienta.

Opatření, která je třeba přijmout v případě náhodné expozice

V případě náhodné expozice se musí dodržovat místní pokyny pro zacházení s biologickým materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně byly v kontaktu s přípravkem Abecma, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.

Opatření, která je třeba přijmout pro účely likvidace léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který byl v kontaktu s přípravkem Abecma (pevný a kapalný odpad), se musí zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem a zlikvidovat jej v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1539/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. srpna 2021

Datum posledního prodloužení registrace: 8. června 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Celgene Corporation
Building S12
556 Morris Avenue
Summit, NJ 07901
USA

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Klíčové prvky:

Dostupnost tocilizumabu a kvalifikace místa prostřednictvím programu řízené distribuce

MAH zajistí, aby nemocnice a jejich přidružená centra vydávající přípravek Abecma byly kvalifikovány v souladu s odsouhlaseným programem řízené distribuce, a to následovně:

- Zajistí na místě podání přípravku okamžitý přístup k jedné dávce tocilizumabu na pacienta před podáním infuze přípravku Abecma. Zdravotnické zařízení musí mít přístup k další dávce tocilizumabu během 8 hodin od podání každé předchozí dávky. Zajistí, aby ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný kvůli nedostatku, který je zaevidován v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, byly na pracovišti k dispozici jiné vhodné alternativy k léčbě CRS než tocilizumab.
- Zdravotničtí pracovníci (*Healthcare Professionals*, HCP) zapojení do léčby pacienta absolvují edukační program.

Edukační program

Před uvedením přípravku Abecma na trh v každém členském státě musí držitel rozhodnutí o registraci nechat odsouhlasit obsah a formát edukačních materiálů příslušnou národní regulační autoritou.

Edukační program pro zdravotnické pracovníky

Všichni zdravotničtí pracovníci (HCP), u nichž se předpokládá, že budou předepisovat, vydávat a podávat přípravek Abecma, obdrží manuál pro zdravotnické pracovníky, který obsahuje informace o:

- identifikaci CRS (syndromu z uvolnění cytokinů) a závažných neurologických nežádoucích účincích včetně ICANS,
- zvládnutí CRS a závažných neurologických nežádoucích účinků včetně ICANS,
- náležitém sledování CRS a závažných neurologických účinků včetně ICANS,
- poskytnutí veškerých relevantních informací pacientům,
- zajištění okamžité dostupnosti jedné dávky tocilizumabu na pacienta před podáním infuze přípravku Abecma v daném zařízení. Zdravotnické zařízení musí mít přístup k další dávce tocilizumabu do 8 hodin od podání každé předchozí dávky. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný kvůli nedostatku, který je zaevidován v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí být zajištěno, aby na pracovišti byly k dispozici jiné vhodné alternativy k léčbě CRS než tocilizumab.
- riziku sekundární malignity T-buněčného původu,
- kontaktních údajích na testování vzorku nádoru v případě rozvoje sekundární malignity T-lymfocytového původu.
- studii bezpečnosti a účinnosti založené na dlouhodobém následném sledování pacientů a důležitosti přispívání k této studii;
- zajištění adekvátního a správného hlášení nežádoucích účinků;
- zajištění poskytnutí podrobných pokynů k procesu rozmrazování.

Edukační program pro pacienty

Všem pacientům, kterým byl podán přípravek Abecma, bude poskytnuta karta pacienta, která obsahuje následující důležité informace:

- o rizicích CRS a závažných neurologických nežádoucích účinků souvisejících s přípravkem Abecma,
- o nutnosti neprodleně hlásit svému ošetřujícímu lékaři příznaky poukazující na CRS a neurotoxicitu (NT),
- o nutnosti zůstat v blízkosti místa, kde jim byl podán přípravek Abecma, po dobu alespoň 2 týdnů po infuzi přípravku,
- o nutnosti mít kartu pacienta neustále u sebe,

- připomenutí pacientům, aby ukázali kartu pacienta všem HCP, a to i v případě akutních stavů, a zprávu pro HCP, že pacientovi byl podán přípravek Abecma.
 - záznam kontaktních údajů ošetřujícího lékaře a čísla šarže.
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Pro další charakterizaci dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti přípravku Abecma u dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň dvě předchozí léčby zahrnující imunomodulátor, inhibitor proteazomu a protilátku anti-CD38, u nichž došlo k progresi onemocnění při poslední léčbě, provede MAH prospektivní studii na základě údajů z registru a předloží její výsledky podle schváleného protokolu.	Průběžné zprávy mají být předloženy v souladu s RMP. Závěrečná zpráva výsledků studie: 1. čtvrtletí 2043

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL (KAZETA)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Abecma 260 – 500 x 10⁶ buněk infuzní disperze
idekabtagen vikleucel (CAR+ životaschopné T-lymfocyty)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Autologní lidské T-lymfocyty geneticky modifikované *ex vivo* pomocí lentivirového vektoru (LVV) kódujícího chimérický antigenní receptor (CAR), který rozpoznává BCMA.

Obsahuje 260 - 500 x 10⁶ CAR+ životaschopných T-lymfocytů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Další složky: CryoStor CS10 (obsahuje dimethylsulfoxid), chlorid sodný, natrium-glukonát, trihydrát natrium-acetátu, chlorid draselný, chlorid hořečnatý, voda pro injekci. Více informací viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

10-30 ml v jednom vaku

30-70 ml v jednom vaku

55-100 ml v jednom vaku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Neozářujte.

Intravenózní podání.

Během rozmrazování jemně promíchejte obsah vaku.

NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

Řádně identifikujte zamýšleného příjemce a přípravek.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze autologní použití.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte zmrazené v plynné fázi kapalného dusíku ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Nerozmrazujte přípravek, dokud se jej nechystáte použít.
Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky.
Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1539/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

SEC:

Jméno:

Příjmení:

Datum narození pacienta:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lot:

ID vaku:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

Neuplatňuje se.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

INFUZNÍ VAK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Abecma 260 – 500 x 10⁶ buněk infuzní disperze
idekabtagen vikleucel (CAR+ životaschopné T-lymfocyty)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Autologní lidské T-lymfocyty geneticky modifikované *ex vivo* pomocí lentivirového vektoru (LVV) kódujícího chimérický antigenní receptor (CAR), který rozpoznává BCMA.
Obsahuje 260 – 500 x 10⁶ CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Další složky: CryoStor CS10 (obsahuje dimehylsulfoxid), chlorid sodný, natrium-glukonát, trihydrát natrium-acetátu, chlorid draselný, chlorid hořečnatý, voda pro injekci. Více informací viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze
10-30 ml v jednom vaku
30-70 ml v jednom vaku
55-100 ml v jednom vaku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Nezadržujte.
Intravenózní podání.
Během rozmrazování jemně promíchejte obsah vaku.
NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze autologní použití.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte zmrazené v plynné fázi kapalného dusíku ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Nerozmrazujte přípravek, dokud se jej nechystáte použít.
Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky.
Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1539/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

SEC:

Jméno:

Příjmení:

Datum narození pacienta:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lot:

ID vaku:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

Neuplatňuje se.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU
--

INFUZNÍ VAK – ŠTÍTEK S IDENTIFIKAČNÍM ŘETĚZCEM

1. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

SEC:

Jméno:

Příjmení:

Datum narození pacienta:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Datum expirace:

ID vaku:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA PROPOUŠTĚCÍM CERTIFIKÁTU INFUZE (RfIC) PŘILOŽENÉM KE KAŽDÉ DODÁVCE PRO JEDNOTLIVÉHO PACIENTA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Abecma 260 – 500 x 10⁶ buněk infuzní disperze
idekabtagen vikleucel (CAR+ životaschopné T-lymfocyty)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Autologní lidské T-lymfocyty geneticky modifikované *ex vivo* pomocí lentivirového vektoru (LVV) kódujícího chimérický antigenní receptor (CAR), který rozpoznává BCMA.

3. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET A DÁVKA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ID vaku k podání	Skutečný plnicí objem (ml)*	Počet CAR+ životaschopných T-lymfocytů ve vaku
ID vaku:		
ID vaku: ☐ N/A		
ID vaku: ☐ N/A		
ID vaku: ☐ N/A		
ID vaku: ☐ N/A		
ID vaku: ☐ N/A		
ID vaku: ☐ N/A		
ID vaku: ☐ N/A		
Celkový počet vaků k podání	Celkový objem dávky	Dávka (celkový počet CAR+ životaschopných T-lymfocytů)

* Skutečný objem je objem léčivého přípravku naplněného do každého vaku a nemusí být stejný jako cílový objem uvedený na štítku vaku s léčivým přípravkem.

4. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

5. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

UCHOVEJTE SI TENTO DOKUMENT A PŘIPRAVTE SI HO PŘED PODÁNÍM PŘÍPRAVKU ABECMA.

Pouze autologní použití.

6. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuplatňuje se.

7. POUŽITELNOST A DALŠÍ INFORMACE SPECIFICKÉ PRO DANOU ŠARŽI

Informace o přípravku a dávce

Výrobce:	
Datum výroby:	
Datum expirace:	
Procento životaschopných buněk:	

8. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky.
Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

9. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Informace o pacientovi

Jméno:		Příjmení:	
Datum narození:		Číslo šarže:	
JOIN:		Země:	
APH ID/DIN:			
SEC:			

10. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

11. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1539/001

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Abecma 260 – 500 x 10⁶ buněk infuzní disperze idekabtagen vikleucel (CAR+ životaschopné T-lymfocyty)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Lékař Vám předá kartu pacienta. Přečtěte si ji pečlivě a postupujte podle pokynů, které jsou v ní uvedeny.
- Vždy ukažte kartu pacienta lékaři nebo zdravotní sestře, když je navštívíte nebo pokud jdete do nemocnice.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Abecma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Abecma podán
3. Jak se přípravek Abecma podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Abecma uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Abecma a k čemu se používá

Co je přípravek Abecma

Přípravek Abecma je typ léčivého přípravku určeného k „léčbě geneticky modifikovanými buňkami“. Léčivou látkou v tomto přípravku je idekabtagen vikleucel, který se vyrábí z Vašich vlastních bílých krvinek nazývaných T-lymfocyty.

K čemu se přípravek Abecma používá

Přípravek Abecma se používá k léčbě dospělých s mnohočetným myelomem, což je rakovina kostní dřeně.

Podává se v případech, kdy předchozí léčby rakoviny nefungovaly, nebo se po předchozí léčbě rakovina vrátila.

Jak přípravek Abecma účinkuje

Bílé krvinky jsou odebrány z Vaší krve a jsou geneticky upraveny tak, aby mohly cílit na myelomové buňky ve Vašem těle.

Jakmile je Vám do krve podána infuze přípravku Abecma, modifikované bílé krvinky zabijí buňky myelomu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Abecma podán

Přípravek Abecma Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud se domníváte, že můžete být alergický(á), požádejte o radu svého lékaře.
- jestliže jste alergický(á) na kteroukoli složku léků, které Vám budou podávány v rámci lymfodepleční chemoterapie a které se používají při přípravě Vašeho těla na léčbu přípravkem Abecma.

Upozornění a opatření

Než Vám bude přípravek Abecma podán, informujte svého lékaře, jestliže:

- máte jakékoli potíže s plícemi nebo srdcem,
- máte nízký krevní tlak,
- jste během posledních 4 měsíců podstoupil(a) transplantaci kmenových buněk,
- máte známky nebo příznaky reakce štěpu proti hostiteli; k tomu dochází, když transplantované buňky napadají Vaše tělo, což způsobuje příznaky, jako je vyrážka, pocit na zvracení, zvracení, průjem a krev ve stolici,
- máte infekci; infekce bude léčena před podáním přípravku Abecma,
- zaznamenáte příznaky zhoršení rakoviny; v případě myelomu může jít o horečku, pocit slabosti, bolest kostí, nevysvětlený pokles tělesné hmotnosti,
- máte infekci způsobenou cytomegalovirem (CMV), virem hepatitidy B nebo C nebo virem lidské imunodeficiency (HIV),
- jste v předchozích 6 týdnech absolvoval(a) očkování nebo v následujících několika měsících plánujete očkování.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo pokud si nejste jistý[á]), poraďte se se svým lékařem, než Vám bude přípravek Abecma podán.

U pacientů léčených přípravkem Abecma se mohou rozvinout nové typy nádorových onemocnění. Po léčbě přípravkem Abecma a podobnými léčivými přípravky byly hlášeny případy rozvoje nádorového onemocnění s původem v určitém typu bílých krvinek zvaných T-lymfocyty. Poraďte se se svým lékařem, pokud se u Vás objeví jakýkoli nový otok žláz (mízních uzlin) nebo změny kůže, například nová vyrážka nebo bulky.

Testy a kontroly

Než Vám bude přípravek Abecma podán, Váš lékař:

- vyšetří Vaše plíce, srdce a krevní tlak,
- zkontroluje možné známky infekce; jakákoli infekce bude léčena dříve, než Vám bude podán přípravek Abecma,
- zkontroluje, zda se Vám rakovina zhoršuje,
- zkontroluje, zda nemáte infekci CMV, hepatitidu B, hepatitidu C nebo HIV.

Poté, co Vám byl přípravek Abecma podán

- Existují závažné nežádoucí účinky, o kterých musíte svého lékaře nebo zdravotní sestru ihned informovat a které mohou vyžadovat vyhledání okamžitého lékařské péče. Viz bod 4 „Závažné nežádoucí účinky“.
- Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat krevní obraz, neboť může dojít ke snížení počtu krevních buněk.
- Zůstaňte v blízkosti zdravotnického zařízení, kde Vám byl podán přípravek Abecma, po dobu alespoň 2 týdnů. Lékař Vám může doporučit zůstat delší dobu, aby se ujistil, že péče, kterou po léčbě dostanete, odpovídá Vaším individuálním potřebám. Viz body 3 a 4.
- Nesmíte darovat krev, orgány, tkáň ani buňky k transplantaci.

Děti a dospívající

Přípravek Abecma se nesmí podávat dětem a dospívajícím mladším 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Abecma

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léků dostupných bez lékařského předpisu.

Přípravky ovlivňující Váš imunitní systém

Než Vám bude podán přípravek Abecma, informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, zda užíváte jakékoli léky, které oslabují imunitní systém, jako například kortikosteroidy. Tyto přípravky totiž mohou narušovat účinek přípravku Abecma.

Informace o lécích, které Vám budou podány před podáním přípravku Abecma, viz bod 3.

Očkování

Nesmíte podstoupit očkování určitými vakcínami zvanými živé vakcíny:

- během 6 týdnů před absolvováním krátkého cyklu chemoterapie (zvané lymfodepleční chemoterapie), která tělo připraví na podání přípravku Abecma,
- během léčby přípravkem Abecma,
- po léčbě během zotavování imunitního systému.

Pokud potřebujete jakékoli očkování, poraďte se svým lékařem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán. Účinky přípravku Abecma u těhotných nebo kojících žen totiž nejsou známy a přípravek by mohl poškodit Vaše nenarozené nebo kojené dítě.

- Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná po léčbě přípravkem Abecma, ihned se poraďte se svým lékařem.
- Před zahájením léčby Vám bude proveden těhotenský test. Přípravek Abecma se smí podat pouze v případě, že výsledek testu prokáže, že nejste těhotná.

Pokud Vám byl podán přípravek Abecma, poraďte se o těhotenství se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po dobu alespoň 4 týdnů po léčbě nebo dokud Vám lékař neřekne, že jste se zcela uzdravil(a), neříd'te, neobsluhujte stroje a neúčastněte se aktivit, které vyžadují Vaši plnou pozornost. Přípravek Abecma u Vás může vyvolat ospalost nebo vést ke zmatenosti nebo epileptickým záchvatům. Podle Vašich individuálních potřeb Vám může lékař doporučit, abyste s řízením počkal(a) déle.

Přípravek Abecma obsahuje sodík, draslík a dimethylsulfoxid (DMSO)

Tento léčivý přípravek obsahuje až 752 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné dávce. To odpovídá 37,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Tento léčivý přípravek obsahuje až 274 mg draslíku v jedné dávce. Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů s dietou s nízkým obsahem draslíku.

Pokud jste nebyl(a) dříve vystaven(a) působení DMSO, musíte být během prvních minut infuze pečlivě sledován(a).

3. Jak se přípravek Abecma podává

Poskytnutí krve k výrobě přípravku Abecma z Vašich bílých krvinek

- Lékař Vám odebere určité množství krve pomocí hadičky (katétru) zavedené do žíly. Z krve bude oddělena určitá část bílých krvinek a zbytek krve se vrátí do těla. Tento proces se nazývá „leukaferéza“ a může trvat 3 až 6 hodin. Tento proces může být nutné opakovat.
- Poté budou bílé krvinky zmrazeny a odeslány k výrobě přípravku Abecma.

Další přípravky, které Vám budou podány před podáním přípravku Abecma

- Několik dní předtím, než Vám bude podán přípravek Abecma, absolvujete krátký cyklus chemoterapie. Tímto procesem se odstraní Vaše zbývající bílé krvinky.
- Krátce před podáním přípravku Abecma Vám bude podán paracetamol a antihistaminikum. Ty se používají ke snížení rizika infuzních reakcí a horečky.

Jak se přípravek Abecma podává

- Lékař zkontroluje, zda identifikační údaje pacienta na štítku přípravku odpovídají Vaším údajům, čímž ověří, že byl přípravek Abecma připraven z Vaší krve.
- Přípravek Abecma se podává infuzí (kapačkou) pomocí hadičky do žíly.

Po podání přípravku Abecma

- Zůstaňte v blízkosti zdravotnického zařízení, kde Vám byl podán přípravek Abecma, po dobu alespoň 2 týdnů.
- Ve zdravotnickém zařízení můžete být denně sledován(a) po dobu alespoň 1 týdne, aby se zjistilo, zda je u Vás léčba účinná – a aby byla zajištěna pomoc v případě jakýchkoli nežádoucích účinků. Viz body 2 a 4.
- Nesmíte darovat krev, orgány, tkáně ani buňky k transplantaci.

Když vynecháte návštěvu

Co nejdříve zavolejte svému lékaři nebo do zdravotnického zařízení a domluvte si novou návštěvu.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se po podání přípravku Abecma projeví některý z následujících nežádoucích účinků, ihned informujte svého lékaře. Obvykle k nim dochází během prvních 8 týdnů po infuzi, ale mohou se také vyvinout později:

Velmi časté: mohou postihovat více než 1 z 10 osob

- horečka, zimnice, dýchací potíže, závratě nebo točení hlavy, pocit na zvracení, bolest hlavy, rychlý tlukot srdce, nízký krevní tlak nebo únava – mohou být příznakem syndromu z uvolnění cytokinů, který může být závažný a případně vést i k úmrtí.
- jakékoli známky infekce, které mohou zahrnovat horečku, zimnici nebo třes, kašel, dušnost, zrychlené dýchání a zrychlený tep.
- pocit velké únavy nebo slabosti nebo dušnost, které mohou být známkou nízkých hladin červených krvinek (anémie).
- krvácení nebo tvorba modřin bez příčiny, včetně krvácení z nosu nebo krvácení z úst či střev, což může být známkou nízkých hladin krevních destiček v krvi.

Časté: mohou postihovat až 1 z 10 osob

- třes nebo slabost se ztrátou hybnosti na jedné straně těla, svalový třes, zpomalené pohyby nebo ztuhlost – což mohou být příznaky parkinsonismu.

Méně časté: mohou postihovat až 1 ze 100 osob

- zmatenost, potíže s pamětí, potíže s mluvením nebo zpomalená řeč, potíže s porozuměním řeči, ztráta rovnováhy nebo koordinace, dezorientace, snížená bdělost (snížené vědomí) nebo nadměrná ospalost, ztráta vědomí, delirium, epileptické záchvaty – což mohou být příznaky onemocnění zvaného syndrom neurotoxicity spojené s imunitními efektorovými buňkami (anglická zkratka je ICANS).

Pokud zaznamenáte některý z výše uvedených nežádoucích účinků, ihned informujte svého lékaře, jelikož můžete potřebovat urgentní lékařské ošetření.

Další možné nežádoucí účinky

Velmi časté: mohou postihovat více než 1 z 10 osob

- nedostatek energie
- vysoký krevní tlak
- snížená chuť k jídlu
- zácpa
- otoky kotníků, paží, nohou a obličeje
- bolest kloubů
- potíže se spánkem
- nízký počet bílých krvinek (neutrofilů, leukocytů a lymfocytů), což může zvýšit riziko infekce,
- infekce včetně pneumonie nebo infekce dýchacího ústrojí, úst, kůže, močového ústrojí nebo krve, které mohou být bakteriálního, virového nebo plísňového původu
- výsledky laboratorních testů vykazující nízké hladiny protilátek zvaných imunoglobuliny (hypogamaglobulinemie), které jsou důležité v boji s infekcemi
- výsledky laboratorních testů vykazující nízké hladiny vápníku, sodíku, hořčíku, draslíku, fosfátu nebo albuminu, což může způsobovat únavu, svalovou slabost nebo křeče a nepravidelný tlukot srdce
- výsledky laboratorních testů vykazující zvýšené hladiny jaterních enzymů (abnormální výsledky jaterních testů) nebo vyšší hladinu proteinu (C-reaktivní protein) v krvi, což může ukazovat na zánět.

Časté: mohou postihovat až 1 z 10 osob

- závažný zánět z důvodu aktivace imunitního systému, což může vést k závažnému poškození v těle
- bolest svalů
- abnormální pohyby těla nebo potíže s koordinací
- nerovnoměrný nebo nepravidelný tlukot srdce
- tekutina v plicích
- nízká hladina kyslíku v krvi, což může způsobovat dušnost, zmatenost nebo závratě.

Vzácné: mohou postihovat až 1 z 1 000 osob

- nový typ nádorového onemocnění s původem v určitém typu bílých krvinek zvaných T-lymfocyty (sekundární malignita T-buněčného původu).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Abecma uchovávat

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku kazety a na štítku infuzního vaku za „EXP“.

Uchovávejte a přepravujte zmrazené v plynné fázi kapalného dusíku ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$). Nerozmrazujte přípravek, dokud není připraven k použití. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud je infuzní vak poškozen nebo jeví známky netěsnosti.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Abecma obsahuje

- Léčivou látkou je idekabtagen vikleucel. Infuzní vak přípravku Abecma obsahuje buněčnou disperzi idekabtagenu vikleucelu, jejíž koncentrace autologních T-lymfocytů geneticky modifikovaných k expresi anti-BCMA chimérického antigenního receptoru (CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů) je závislá na výrobní šarži. Jeden nebo více infuzních vaků obsahuje celkem $260 - 500 \times 10^6$ CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů.
- Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou CryoStor CS10, chlorid sodný, natrium-glukonát, trihydrát natrium-acetátu, chlorid draselný, chlorid hořečnatý, voda pro injekci. Viz bod 2, „Přípravek Abecma obsahuje sodík, draslík a DMSO“.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské krevní buňky.

Jak přípravek Abecma vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Abecma je bezbarvá buněčná infuzní disperze dodávaná v jednom nebo více infuzních vacích jednotlivě zabalených do průhledného plastového obalu, který je přeložen na zadní straně infuzního vaku, a zabalených v kovové kazetě. Vak obsahuje 10 ml až 100 ml buněčné disperze.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Je důležité, abyste si před podáním přípravku Abecma přečetl(a) celý obsah tohoto postupu.

Opatření, která je třeba přijmout před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

- Přípravek Abecma musí být v rámci zařízení přepravován v uzavřených, nerozbitných a nepropustných nádobách.
- Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Abecma, musí přijmout vhodná opatření (používat rukavice a brýle), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.

Příprava před podáním

- Před podáním infuze přípravku Abecma je nutné potvrdit, že totožnost pacienta odpovídá identifikačním údajům pacienta uvedeným na kazetě (kazetách), infuzním vaku (vacích) a propouštěcím certifikátu infuze (RfIC) přípravku Abecma.
- Infuzní vak s přípravkem Abecma nesmí být vyjmut z kazety, pokud informace na štítku pacienta neodpovídají údajům léčeného pacienta. V případě jakéhokoli rozporu mezi informacemi na štítku a identifikačními údaji pacienta je nutné ihned kontaktovat společnost.
- Pokud jste k léčbě obdrželi více než jeden infuzní vak, rozmrazujte vždy jen jeden infuzní vak. Rozmrazení přípravku Abecma a podání infuze je nutné správně načasovat. Začátek podávání infuze je nutné předem potvrdit a rozmrazování upravit tak, aby byl přípravek Abecma k dispozici k podání infuze, jakmile bude pacient připraven.

Rozmrazení

- Vyjměte infuzní vak s přípravkem Abecma z kazety a před rozmrazením prohlédněte infuzní vak, zda nebyla narušena jeho celistvost, například zda neobsahuje nějaké praskliny nebo trhliny. Pokud infuzní vak jeví známky poškození nebo netěsnosti, nesmí být infuze aplikována a vak je nutné zlikvidovat v souladu s místními předpisy pro nakládání s biologickým odpadem lidského původu.
- Vložte infuzní vak do druhého sterilního vaku.

- Přípravek Abecma rozmrazujte při teplotě přibližně 37 °C pomocí schváleného rozmrazovacího zařízení nebo ve vodní lázni, dokud nebude v infuzním vaku žádný viditelný led. Jemně promíchejte obsah vaku, aby se rozptýlily viditelné shluky buněčného materiálu. V přípravku Abecma se očekává přítomnost malých shluků buněčného materiálu. Před infuzí přípravek Abecma nepromývejte, neodstředějte ani neresuspendujte v novém médiu.
- Infuzní vak s přípravkem Abecma je zabalen do průhledného plastového obalu, který je přeložen na zadní straně infuzního vaku. Opatrně vyjměte infuzní vak z obalu tak, že rozevřete plastový obal na zadní straně a odkryjete infuzní vak. Poté vytáhněte infuzní vak z obalu.

Podání

- NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.
- Intravenózní infuzi přípravku Abecma smí podávat pouze zdravotnický pracovník se zkušeností s pacienty s potlačenou imunitou a připravený řešit anafylaxi.
- Ujistěte se, že jsou před podáním infuze a během období zotavování k dispozici tocilizumab a pohotovostní vybavení. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný kvůli nedostatku, který je zaevidován v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí být zajištěno, aby na pracovišti byly k dispozici jiné vhodné alternativy k léčbě CRS než tocilizumab.
- K podání infuze přípravku Abecma je možné využít centrální žilní vstup a jeho využití se doporučuje u pacientů se špatným periferním přístupem.
- Před podáním musí být potvrzeno, že totožnost pacienta je shodná s identifikačními údaji pacienta na infuzním vaku přípravku Abecma a doprovodné dokumentaci. Celkový počet infuzních vaků určený k podání musí být také potvrzen identifikačními údaji pacienta na propouštěcím certifikátu infuze (RfIC).
- Hadičky infuzního setu je nutné před infuzí naplnit injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Pro rozmrazné přípravky je třeba použít infuzní set s in-line filtrem (filtr s rozsahem velikosti pórů 170 až 260 µm, který nesmí být leukodepleční).
- Infuzi přípravku Abecma podejte do 1 hodiny od zahájení rozmrazování co nejrychleji dle snášenlivosti působením gravitace.
- Po využití celého objemu infuzního vaku propláchněte hadičky, včetně in-line filtru, injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) stejnou rychlostí infuze, aby se zajistilo, že pacientovi bylo infuzí podáno co možná nejvíce buněk.
- Stejně postupujte i u dalších infuzních vaků identifikovaného pacienta.

Opatření, která je třeba přijmout v případě náhodné expozice

- V případě náhodné expozice se musí dodržovat místní pokyny pro zacházení s biologickým materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně byly v kontaktu s přípravkem Abecma, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.

Opatření, která je nutno učinit při likvidaci léčivého přípravku

- S nepoužitými léčivými přípravky a s veškerým materiálem, který byl v kontaktu s přípravkem Abecma (pevný a kapalný odpad), je nutné zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem a zlikvidovat je v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.