

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

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

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Абесма 260 - 500 x 10<sup>6</sup> клетки инфузионна дисперсия

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### 2.1 Общо описание

Абесма (идекабтаген виклевцел) (idecabtagene vicleucel) е генетично модифицирана автоложна имунотерапия, състояща се от човешки Т-клетки, трансдуцирани с лентивирусен вектор (LVV), кодиращ химерен антигенен рецептор (CAR), който разпознава В-клетъчния матурационен антиген.

### 2.2 Качествен и количествен състав

Всеки инфузионен сак с Абесма, специфичен за пациента, съдържа клетъчна дисперсия на идекабтаген виклевцел в зависимост от партидата концентрация на автоложни Т-клетки, генетично модифицирани да експресират анти-BCMA химерен антигенен рецептор (CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки). Крайният продукт е опакован в един или повече инфузионни сака, съдържащи клетъчна дисперсия от 260 до 500 x 10<sup>6</sup> CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки.

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

Клетъчният състав и крайният брой клетки варира между отделните пациентски партиди. В допълнение към Т-клетките може да са налични и клетки естествени убийци (NK). Количествената информация за броя на CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки/сак са представени в документацията за сертификата за освобождаване за инфузия (release for infusion, RfI), намиращ се отвътре на капачката на контейнера със суха пара, използван за транспорт.

### Помощни вещества с известно действие

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионна дисперсия.

Безцветна дисперсия.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Абеста трябва да се прилага в квалифициран център за лечение.

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

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

#### Дозировка

Абеста е предназначен само за автоложно приложение (вж. точка 4.4). Производството и освобождаването на Абеста обикновено отнема около 4-5 седмици.

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

#### *Предварително лечение (химиотерапия за лимфоцитно изчерпване)*

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

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

#### *Премедикация*

За да се намали рискът от реакции към инфузията, пациентът трябва да получи премедикация с парацетамол (500 до 1 000 mg перорално) и дифенхидрамин (12,5 mg i.v. или 25 до 50 mg перорално) или друг H<sub>1</sub>-антихистамин, приблизително 30 до 60 минути преди инфузията на Абеста.

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

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

#### *Клинична оценка преди инфузията*

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

#### *Наблюдение след инфузията*

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

#### Специални популации

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

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

##### *Пациенти в напреднала възраст*

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

##### *Педиатрична популация*

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

#### Начин на приложение

Абеста е само за интравенозно приложение.

#### *Приложение*

- НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.
- Уверете се, че тоцилизумаб или подходящи алтернативи, в случай, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг и е включен в списъка на Европейската агенция по лекарствата за лекарствени продукти, за които е установен недостиг, както и оборудване за спешна помощ са налични преди инфузията и по време на периода на възстановяване.
- За инфузията на Абеста може да се използва централен венозен път и това се насърчава при пациенти с лош периферен достъп.
- Потвърдете, че самоличността на пациента съвпада с идентификаторите на пациента върху инфузионния сак с Абеста.

За указания относно подготовка, приложение, случаен контакт и изхвърляне на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

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

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

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Проследимост

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

##### Причини за отлагане на лечението

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

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

##### Автоложна употреба

Абеста е предназначен само за автоложна употреба и при никакви обстоятелства не трябва да се прилага на други пациенти. Преди инфузията трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съответства на идентификаторите на пациента върху инфузионния сак, касетата с Абеста и сертификата за освобождаване за инфузия (RfIC). Абеста не трябва да се прилага, ако информацията за пациента на етикета не съвпада с предвидения пациент.

##### Съпътстващо заболяване

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

##### Патология на централната нервна система

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

##### Предходна алогенна трансплантация на стволови клетки

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

##### Предишно лечение с анти-BCMA терапия

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

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

## Синдром на освобождаване на цитокини

CRS, включително фатални или животозастрашаващи реакции са наблюдавани след инфузия на Абестма. Почти всички пациенти са получили в някаква степен CRS. Медианата на времето до възникване на CRS е 1 ден (диапазон: 1 до 12) (вж. точка 4.8).

### *Наблюдение и овладяване на CRS*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Lee et al, 2014.

### Неврологични нежелани реакции

След лечение с Абеста има възникнали неврологични токсичности като афазия и енцефалопатия, които могат да са тежки или животозастрашаващи. Медианата на времето до настъпване на първата реакция на невротоксичност е 2 дни (диапазон: 1 до 10 дни). Невротоксичност може да възникне едновременно с CRS, след отшумяване на CRS или при липса на CRS (вж. точка 4.8).

#### *Наблюдение и овладяване на неврологични токсичности*

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

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

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



**Таблица 2. Определяне на степента на неврологична токсичност и указания за лечение**

Степен на неврологична токсичност <sup>a</sup>	Кортикостероиди и противогърчови лекарства
<p><b>Степен 1</b> Лека или асимптоматична.</p>	<p>Започнете неседативни противогърчови лекарства (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове. Ако са 72 часа или повече след инфузията, наблюдавайте пациента. Ако са по-малко от 72 часа след инфузията и симптомите не се контролират само с поддържащи грижи, обмислете дексаметазон 10 mg i.v. на всеки 12 до 24 часа за 2 до 3 дни.</p>
<p><b>Степен 2</b> Умерена.</p>	<p>Започнете неседативни противогърчови лекарства (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове. Започнете дексаметазон 10 mg i.v. на всеки 12 часа в продължение на 2 до 3 дни или по-дълго за персистиращи симптоми. Обмислете постепенно намаляване при обща стероидна експозиция над 3 дни. Стероиди не се препоръчват за изолирани главоболия от Степен 2. Ако не се получи подобрене след 24 часа или има влошаване на неврологичната токсичност, повишете дозата и/или честотата на дексаметазон до максимум 20 mg i.v. на всеки 6 часа.</p>
<p><b>Степен 3</b> Тежка или медицински значима, но не непосредствено животозастрашаваща; хоспитализация или удължаването ѝ; инвалидизираща.</p>	<p>Започнете неседативни противогърчови лекарства (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове. Започнете дексаметазон 10 до 20 mg i.v. на всеки 8 до 12 часа. Стероиди не се препоръчват за изолирани главоболия от Степен 3. Ако няма подобрене след 24 часа или има влошаване на неврологичната токсичност, преминете към метилпреднизолон (2 mg/kg натоварваща доза, последван от 2 mg/kg, разпределен в 4 приложения за деня; намалявайте постепенно в рамките на 7 дни). Ако има съмнение за мозъчен оток, обмислете хипервентилация и хиперосмоларна терапия. Прилагайте метилпреднизолон във висока доза (1 до 2 g, повтаряйте на всеки 24 часа, ако има нужда; намалявайте постепенно според клиничните показания) и циклофосфамид 1,5 g/m<sup>2</sup>.</p>
<p><b>Степен 4</b> Животозастрашаваща.</p>	<p>Започнете неседативни противогърчови лекарства (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове. Започнете дексаметазон 20 mg i.v. на всеки 6 часа. Ако няма подобрене след 24 часа или има влошаване на неврологичната токсичност, преминете към метилпреднизолон във висока доза (1 до 2 g, повтаряна на всеки 24 часа, ако има нужда; намалявайте постепенно според клиничните показания). Обмислете циклофосфамид 1,5 g/m<sup>2</sup>. Ако има съмнение за мозъчен оток, обмислете хипервентилация и хиперосмоларна терапия. Прилагайте метилпреднизолон във висока доза (1 до 2 g, повтаряйте на всеки 24 часа, ако има нужда; намалявайте постепенно според клиничните показания) и циклофосфамид 1,5 g/m<sup>2</sup>.</p>

<sup>a</sup> Критерии на NCI CTCAE в.4 за определяне на степен на неврологични токсичности.

### Продължителни цитопении

При пациентите може да се проявят продължителни цитопении за няколко седмици след химиотерапия за лимфоцитно изчерпване и инфузия на Абесма (вж. точка 4.8). Кръвната картина трябва да се наблюдава преди и след инфузията на Абесма. Цитопениите трябва да се лекуват с миелоиден растежен фактор и кръвопреливания в съответствие с ръководствата на лечебното заведение.

### Инфекции и фебрилна неутропения

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

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

### Вирусна реактивация

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

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

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

### Хипогамаглобулинемия

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

### Вторични злокачествени образувания

Пациентите, лекувани с Абесма, могат да развият вторични злокачествени заболявания. Пациентите трябва да се наблюдават пожизнено за вторични злокачествени заболявания. В случай на възникване на вторично злокачествено заболяване от Т-клетъчен произход, свържете се с компанията, за да получите инструкции за вземане на проби от пациента за анализ.

### Реакции на свръхчувствителност

Възможна е поява на алергични реакции при инфузия на Абесма. Сериозните реакции на свръхчувствителност, в това число анафилаксия, могат да се дължат на диметил сулфоксид (DMSO), помощно вещество в Абесма. Пациентите, които преди това не са били с експозиция на DMSO, трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Жизнените показатели (кръвно налягане, сърдечна честота и насищане с кислород) и появата на какъвто и да е симптом трябва да се наблюдават преди началото на инфузията, приблизително на всеки десет минути по време на инфузията и на всеки час в продължение на 3 часа след инфузията.

### Влияние върху серологични тестове

HIV и лентивирусът, използван за създаване на Абесма, имат ограничени, кратки последователности на идентичен генетичен материал (РНК). По тази причина някои търговски тестове за HIV, базирани на нуклеинова киселина, може да дадат фалшиво положителни резултати при пациенти, които са получавали Абесма.

### Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

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

### Дългосрочно проследяване

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

### Помощни вещества

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

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

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

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

### Употреба на тоцилизумаб и кортикостероиди

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

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

## Живи ваксини

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

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

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

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

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

#### Бременност

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

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

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

#### Кърмене

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

#### Фертилитет

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

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

Поради потенциала за неврологични нежелани реакции, включително промяна на психичния статус или гърчове при Абеста, пациентите, получаващи Абеста, трябва да се въздържат от

шофиране или работа с тежки или потенциално опасни машини в продължение на поне 8 седмици след инфузия на Авеста или до отшумяване на неврологичните нежелани реакции.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Данните за безопасност, описани в тази точка, отразяват експозицията на Авеста в проучванията KarMMa и CRB-401, в които 184 пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом са получавали Авеста. Медианата на продължителността на проследяване е 15,5 месеца. Най-честите нежелани реакции включват неутропения (91,3%), CRS (81,0%), анемия (70,7%), тромбоцитопения (66,8%), инфекции - с неуточнен патоген (53,8%), левкопения (48,4%), умора (39,1%), диария (36,4%), хипокалиемия (34,2%), хипофосфатемия (32,6%), гадене (32,6%), лимфопения (31,5%), пирексия (28,8%), кашлица (27,2%), хипокалциемия (26,6%), инфекции - вирусни (26,1%), главоболие (23,9%), хипомагнезиемия (22,3%), инфекция на горните дихателни пътища (21,7%), артралгия (20,7%), периферен едем (20,1%), намален апетит (19,6%), хипогамаглобулинемия (19,6%) и фебрилна неутропения (16,3%); други чести нежелани реакции, възникващи с по-малка честота и считани за клинично важни, включват пневмония (10,3%), тремор (8,2%), сънливост (5,4%), афазия (4,3%), енцефалопатия (4,3%) и синкоп (4,3%).

Сериозни нежелани реакции са възникнали при 70,1% от пациентите. Най-честите сериозни нежелани реакции включват CRS (17,4%), пневмония (7,1%), фебрилна неутропения (6,0%) и пирексия (6,0%); други сериозни нежелани реакции, възникващи с по-малка честота и считани за клинично важни, включват неутропения (4,3%), сепсис (3,8%), тромбоцитопения (3,8%), състояние на обърканост (2,2%), диспнея (2,2%), хипоксия (1,6%), промени в психичното състояние (1,6%) и енцефалопатия (1,6%).

Най-честите нежелани реакции от Степен 3 или 4 са неутропения (88,6%), анемия (58,2%), тромбоцитопения (53,5%), левкопения (45,1%), лимфопения (30,4%), инфекции - с неуточнен патоген (17,9%), хипофосфатемия (17,4%), фебрилна неутропения (14,7%), хипокалциемия (7,1%), инфекции - вирусни (7,1%), пневмония (6,0%), CRS (5,4%), хипертония (5,4%) и хипонатриемия (5,4%).

Нежеланите реакции Степен 3 или 4 по-често са наблюдавани в рамките на първите 8 седмици след инфузцията (97,8%) отколкото след 8 седмици след инфузцията (60,8%). Най-често съобщаваните нежелани реакции от Степен 3 или 4 в рамките на първите 8 седмици след инфузцията са неутропения (87,0%), анемия (56,0%), тромбоцитопения (48,4%), левкопения (44,0%), лимфопения (27,7%) и хипофосфатемия (16,3%).

##### Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 3 са обобщени нежеланите реакции, наблюдавани съответно при 128 и 56 пациенти, лекувани с Авеста в таргетните дозови нива от 150 до 450 x 10<sup>6</sup> CAR-положителни Т-клетки (вж. таблица 4 в точка 5.1 за съответния дозов диапазон на CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки) в проучванията KarMMa и CRB-401. Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас съгласно MedDRA и по честота. Честотите се определят, както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

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

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота за всички степени
Инфекции и инфестации <sup>a</sup>	Инфекции – бактериални Инфекции – вирусни Инфекции – от неуточнени патогени Инфекции – гъбични	Много чести Много чести Много чести  Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения Левкопения Тромбоцитопения Фебрилна неутропения Лимфопения Анемия Дисеминирана интравазална коагулация	Много чести Много чести Много чести Много чести Много чести Много чести Чести
Нарушения на имунната система	Синдром на освобождаване на цитокини Хипогамаглобулинемия Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза*	Много чести  Много чести Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипофосфатемия Хипокалиемия Хипонатриемия Хипокалциемия Хипоалбуминемия Намален апетит Хипомагнезиемия	Много чести Много чести Много чести Много чести Много чести Много чести Много чести
Психични нарушения	Делир <sup>b</sup> Безсъние	Чести Чести
Нарушения на нервната система	Енцефалопатия <sup>b</sup> Главоболие* Замаяност <sup>f</sup> Гърч Хемипареза Афазия <sup>d</sup> Атаксия <sup>e</sup> Моторна дисфункция* Тремор	Много чести Много чести Много чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести
Сърдечни нарушения	Тахикардия* Предсърдно мъждене*	Много чести Чести
Съдови нарушения	Хипертония Хипотония* <sup>3</sup>	Много чести Много чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея Кашлица Белодробен едем Хипоксия*	Много чести Много чести Чести Чести
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане Диария Гадене Запек Стомашно-чревен кръвоизлив <sup>h</sup>	Много чести Много чести Много чести Много чести Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия Миалгия	Много чести Чести

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота за всички степени
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия*	Много често
	Умора**	Много често
	Астения	Много често
	Едем <sup>к</sup>	Много често
	Втрисане*	Много често
Изследвания	Повишена аланин аминотрансфераза	Много често
	Повишена аспартат аминотрансфераза	Много често
	Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Много често
	Повишен С-реактивен протеин*	Често

\* Реакция, която е съобщена като проява на CRS.

<sup>а</sup> Нежеланите събития от системо-органния клас „Инфекции и инфестации“ са групирани по вид патоген.

<sup>б</sup> Делир включва делир, дезориентация, халюцинация.

<sup>в</sup> Енцефалопатия включва амнезия, брадифрения, когнитивно разстройство, състояние на обърканост, разстройство на вниманието, дискалкулция, дисграфия, енцефалопатия, летаргия, нарушение на паметта, промени в психичното състояние, метаболитна енцефалопатия, сънливост, токсична енцефалопатия.

<sup>г</sup> Замайност включва замаяност, пресинкоп, синкоп, световъртеж.

<sup>д</sup> Афазия включва афазия, дизартрия.

<sup>е</sup> Атаксия включва атаксия, нарушение на походката.

<sup>ж</sup> Моторна дисфункция включва моторна дисфункция, мускулни спазми, мускулна слабост.

<sup>з</sup> Хипотония включва хипотония, ортостатична хипотония.

<sup>и</sup> Стомашно-чревен кръвоизлив включва стомашно-чревен кръвоизлив, хемороидален кръвоизлив, мелена, кръвоизлив в устата.

<sup>ii</sup> Умора включва умора, общо неразположение.

<sup>к</sup> Едем включва едем, лицев едем, генерализиран едем, периферен едем, периферен оток.

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *Синдром на освобождаване на цитокини*

В комбинираните проучвания (KarMMa и CRB-401) CRS е възникнал при 81,0% от пациентите, получаващи Авеста. CRS Степен 3 или по-висока (Lee et al, 2014) е възникнал при 5,4% от пациентите, с фатален (Степен 5) CRS, съобщен при 0,5% от пациентите. Медианата на времето до възникване, за всяка степен, е 1 ден (диапазон: 1 до 17) и медианата на продължителността на CRS е 5 дни (диапазон: 1 до 63).

Най-честите прояви на CRS включват пирексия (78,3%), хипотония (32,1%), тахикардия (25,5%), втрисане (23,4%), хипоксия (16,3%), повишен С-реактивен протеин (16,3%), главоболие (14,7%) и умора (10,9%). Реакции от Степен 3 или по-висока, които могат да се наблюдават във връзка с CRS, включват предсърдно мъждене, синдром на нарушена капилярна пропускливост, хипотония, хипоксия и HLH/MAS.

От 184 пациенти 45,1% са получили тоцилизумаб; 32,6% са получили една доза, а 12,5% са получили повече от 1 доза тоцилизумаб за лечение на CRS. Като цяло, при таргетните дозови нива, 15,8% от пациентите са получили най-малко 1 доза кортикостероиди за лечение на CRS. От 92 пациенти, при таргетната доза от  $450 \times 10^6$  CAR-положителни Т-клетки, 54,3% от пациентите са получили тоцилизумаб и 22,8% са получили най-малко 1 доза кортикостероиди за лечение на CRS. Вижте точка 4.4 за насоки относно наблюдение и лечение.

#### *Неврологични нежелани реакции*

В сборните проучвания при 184 пациенти, независимо от определените от изследователите невротоксичности, най-честите неврологични или психиатрични нежелани реакции включват главоболие (28,8%), замаяност (15,2%), състояние на обърканост (13,0%), безсъние (9,8%), тревожност (8,2%), тремор (8,2%), и сънливост (6,5%). Други неврологични нежелани реакции, възникващи с по-ниска честота и считани за клинично важни, включват афазия (4,3%) и енцефалопатия (4,3%).

Установената от изследователите невротоксичност, която е основният метод за оценка на CAR T-клетъчно свързана невротоксичност само в проучването KarMMa, е възникнала при 18,0% от 128 пациенти, получаващи Авеста, включително Степен 3 при 3,1% от пациентите (без събития от Степен 4 или 5). Медианата на времето до възникване на първата реакция е 2 дни (диапазон: 1 до 10). Медианата на продължителността е 3 дни (диапазон: 1 до 26). Като цяло 7,8% от пациентите са получили най-малко 1 доза кортикостероид за лечение на CAR T-клетъчно свързана невротоксичност, докато при таргетната доза  $450 \times 10^6$  CAR-положителни T-клетки 14,8% от пациентите са получили най-малко 1 доза кортикостероиди. Най-честите прояви на установена от изследователите невротоксичност включват състояние на обърканост (9,4%), енцефалопатия (5,5%), афазия (4,7%), халюцинация (3,1%) и промени в психичното състояние (3,1%). Вижте точка 4.4 за насоки относно наблюдение и лечение.

#### *Фебрилна неутропения и инфекции*

В сборните проучвания инфекции са възникнали при 71,2% от пациентите. Инфекции от Степен 3 или 4 са възникнали при 23,4% от пациентите. Инфекции от Степен 3 или 4 с неуточнен патоген са възникнали при 17,9%, вирусни инфекции при 7,1%, бактериални инфекции при 3,8% и гъбични инфекции при 0,5% от пациентите. Летални инфекции с неуточнен патоген са съобщени при 1,6% от пациентите, а 0,5% от пациентите са имали летални гъбична или вирусна инфекция. Вижте точка 4.4 за насоки за наблюдение и лечение.

Наблюдавана е фебрилна неутропения (Степен 3 или 4) при 14,7% от пациентите след инфузия на Авеста. Фебрилната неутропения може да възникне едновременно с CRS. Вижте точка 4.4 за насоки за наблюдение и лечение.

#### *Продължителна цитопения*

При пациентите може да се проявят продължителни цитопении след химиотерапия за лимфоцитно изчерпване и инфузия на Авеста. В комбинираните проучвания 34,8% от 178-те пациенти, които са имали неутропения Степен 3 или 4 и 72,7% от 110-те пациенти, които са имали тромбоцитопения Степен 3 или 4 през първия месец след инфузията на Авеста, не са се били възстановили до последната оценка през първия месец. Сред 62-та пациенти с неутропения без възстановяване до месец 1, 82,3% са се възстановили от неутропения Степен 3 или 4 с медиана на времето до възстановяване 1,9 месеца след инфузията на Авеста. От 80-те пациенти с тромбоцитопения без възстановяване до месец 1, 71,3% са се възстановили от тромбоцитопения Степен 3 или 4 с медиана на времето до възстановяване 2,2 месеца. Вижте точка 4.4 за насоки за наблюдение и лечение.

#### *Хипогамаглобулинемия*

Хипогамаглобулинемия е съобщена при 19,6% от пациентите, лекувани с Авеста в комбинираните проучвания, с медиана на времето до началото от 100 дни (диапазон от 15 до 326). Вижте точка 4.4 за насоки за наблюдение и лечение.

#### Имуногенност

Авеста има потенциала да индуцира анти-CAR антители. В клиничните проучвания хуморалната имуногенност на Авеста е измервана чрез определяне на анти-CAR антитяло в серума преди и след приложение. В сборните проучвания 4,3% от пациентите са имали положителни резултати за анти-CAR антители преди инфузията, а след инфузията анти-CAR антители са открити при 50,5% от пациентите. Няма данни, че наличието на анти-CAR антители – предварително съществуващи или след инфузията – влияят върху клетъчната експанзия, безопасността или ефективността на Авеста.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка



подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## 4.9 Предозиране

Има ограничени данни за предозиране с Авеста.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: все още не е определена, АТС код: все още не е определен

#### Механизъм на действие

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

#### Клинична ефикасност и безопасност

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

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

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

Била е разрешена противоракова терапия за контрол на заболяването (мостова/бриджинг) между аферезата и лимфоцитното изчерпване с последна доза, прилагана най-малко 14 дни преди започване на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване. От 128-те пациенти, лекувани с

Абеста, повечето пациенти (87,5%) са получавали противоракова терапия за контрол на заболяването по преценка на изследователя.

Таргетните дози в клиничното проучване са били 150, 300 или 450 x 10<sup>6</sup> CAR-положителни Т-клетки на инфузия. Разрешеният дозов диапазон е бил 150 до 540 x 10<sup>6</sup> CAR-положителни Т-клетки. Таблица 4 по-долу показва таргетните нива на дозата, използвани в клиничното проучване, базирани на общите CAR-положителни Т-клетки, и съответния диапазон на действително приложената доза, дефинирана като CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки.

**Таблица 4. Обща доза CAR-положителни Т-клетки със съответния дозов диапазон на CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки (x10<sup>6</sup>)**

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

В Таблица 5 са обобщени характеристиките на пациентите и на заболяването на изходно ниво за популациите на включените и лекуваните пациенти в проучването.

**Таблица 5. Демографски характеристики/характеристики на заболяването на изходно ниво за популацията в проучването**

Характеристика	Общо включени (N = 140)	Общо лекувани (N = 128)
<b>Възраст (години)</b>		
Медиана (мин., макс.)	60,5 (33, 78)	60,5 (33, 78)
≥ 65 години, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 години, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
<b>Пол, мъжки, n (%)</b>	82 (58,6)	76 (59,4)
<b>Раса, n (%)</b>		
Азиатска	3 (2,1)	3 (2,3)
Чернокожи	8 (5,7)	6 (4,7)
Бели	113 (80,7)	103 (80,5)
<b>Функционален статус по ECOG, n (%)</b>		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 <sup>a</sup>	3 (2,1)	3 (2,3)
<b>Пациенти с екстремедуларен плазмоцитом, n (%)</b>	52 (37,1)	50 (39,1)
<b>Време от първоначалната диагноза (години), медиана (мин., макс.)</b>	6 (1,0; 17,9)	6 (1,0; 17,9)
<b>Предходна трансплантация на стволови клетки, n (%)</b>	131 (93,6)	120 (93,8)
<b>Цитогенетичен висок риск на изходно ниво<sup>б,в</sup></b>	46 (32,9)	45 (35,2)
<b>Ревизиран стадий по ISS на изходно ниво (произведен)<sup>г</sup>, n (%)</b>		

Характеристика	Общо включени (N = 140)	Общо лекувани (N = 128)
Стадий I	14 (10,0)	14 (10,9)
Стадий II	97 (69,3)	90 (70,3)
Стадий III	26 (18,6)	21 (16,4)
Неизвестен	3 (2,1)	3 (2,3)
<b>Брой предходни анти-миеломни терапии<sup>а</sup>, медиана (мин., макс.)</b>	6 (3, 17)	6 (3, 16)
<b>Тройно рефрактерен<sup>с</sup>, n (%)</b>	117 (83,6)	108 (84,4)
<b>Креатининов клирънс (ml/min), n (%)</b>		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 до < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 до < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 до < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

макс. = максимум; мин. = минимум

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

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

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

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

<sup>д</sup> Индукция с или без трансплантация на хематопоеични стволови клетки и с или без поддържаща терапия е считана за единична терапия.

<sup>е</sup> Тройно рефрактерен се определя като рефрактерен на имуномодулиращо средство, протеазомен инхибитор и анти-CD38 антиядло.

Медианата на времето от левкоферезата до наличност на продукта е била 32 дни (диапазон: 24 до 55 дни), а медианата на времето от левкоферезата до инфузията е била 40 дни (диапазон: 33 до 79 дни). Медианата на реалната получена доза сред всички таргетни дози в клиничното проучване е била 315,3 x 10<sup>6</sup> CAR-положителни Т-клетки (диапазон 150,5 до 518,4).

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

В Таблица 6 са показани резултатите за ефикасност сред таргетните дози в клиничното проучване (150 до 450 x 10<sup>6</sup> CAR-положителни Т-клетки). Медианата на проследяването е била 19,9 месеца за всички пациенти, лекувани с Абесма.

**Таблица 6. Обобщение на ефикасността въз основа на проучването КагММа**

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

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

<sup>a</sup> Всички пациенти, преминали левкофереза.

<sup>b</sup> Дозата 150 x 10<sup>6</sup> CAR-положителни Т-клетки не е част от одобрения дозов диапазон.

<sup>c</sup> За „Общо (Лекувана популация“ и „Включена популация“): ДИ на Wald; за индивидуални нива на таргетна доза: точен ДИ на Clorper-Pearson.

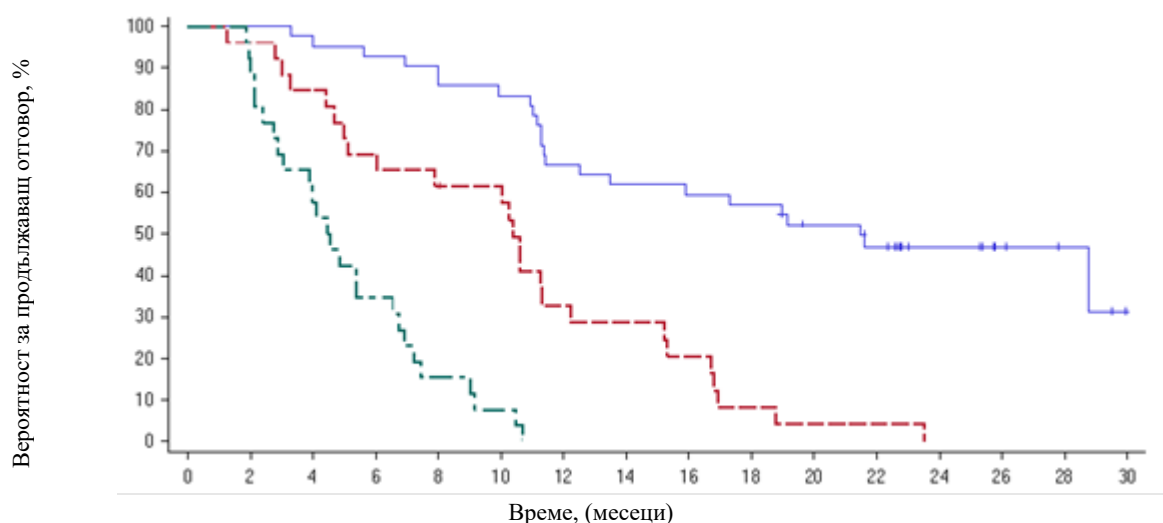
<sup>d</sup> Въз основа на праг от 10<sup>-5</sup> с използване на тест за секвениране от следващо поколение. 95% ДИ за процент негативност на MRD се използва точен ДИ на Clorper-Pearson за индивидуалните таргетни дозови нива и също за Лекуваната популация.

<sup>e</sup> Медианата и 95% ДИ се основават на подход Kaplan-Meier.

Забележка: Целевата доза е 450 x 10<sup>6</sup> CAR-положителни Т-клетки в рамките на диапазон от 150 до 540 x 10<sup>6</sup> CAR-положителни Т-клетки. Дозата 150 x 10<sup>6</sup> CAR-положителни Т-клетки не е част от одобрения дозов диапазон.

Кривата на Kaplan-Meier за продължителност на отговора чрез най-добрия общ отговор е показана на Фигура 1.

**Фигура 1. Крива на Kaplan-Meier за продължителност на отговора въз основа на преглед от независима комисия за отговор според критериите на IMWG – чрез най-добрия общ отговор (популация, лекувана с Авесма)**



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

— Пълен отговор или по-добър (CR or better): Участници: 42; Събития: 23; Медиана: 21,45 (95% ДИ: 12,52; NE)

- - - Много добър частичен отговор (VGPR): Участници: 26; Събития: 25; Медиана: 10,38 (95% ДИ: 5,09; 12,22)

- . - Частичен отговор (PR): Участници: 26; Събития: 26; Медиана: 4,50 (95% ДИ: 2,86; 6,54)

ДИ= доверителен интервал; IMWG = Международна работна група за миеломи; NE = неочетяемо. Двама пациенти с дози от  $150 \times 10^6$  CAR-положителни Т-клетки, които не са част от одобрения дозов диапазон, са включени във Фигура 1.

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

В клиничното проучване на Авесма 48 (34,3%) пациенти в проучването КарММа са били на 65-годишна възраст или повече, а 5 (3,6%) са били на 75-годишна възраст или повече (вж. Таблица 5). Не са наблюдавани клинично важни разлики в безопасността или ефективността на Авесма между тези пациенти и пациентите на възраст под 65 години.

#### *Педиатрична популация*

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

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

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

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

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

#### Специални популации

##### *Бъбречно и чернодробно увреждане*

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

##### *Ефекти на възрастта, теглото, пола или расата*

Възрастта (диапазон: 33 до 78 години) не е имала влияние върху параметрите на експанзия на Абеста. Фармакокинетиката на Абеста при пациенти под 18-годишна възраст не е оценявана.

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

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

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

CryoStor CS10

Натриев хлорид

Натриев глюконат

Натриев ацетат трихидрат

Калиев хлорид

Магнезиев хлорид

Вода за инжекции

## **6.2 Несъвместимости**

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

## **6.3 Срок на годност**

Абеста е стабилен за 1 година, когато се съхранява в пàри на течен азот ( $\leq -130^{\circ}\text{C}$ ).

Всеки сак трябва да се влее в рамките на 1 час от началото на размразяването. След размразяване обемът на продукта, предвиден за инфузия, трябва да се държи на стайна температура ( $20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$ ).

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява и транспортира замразен в пàри на течен азот ( $\leq -130^{\circ}\text{C}$ ) и трябва да остане замразен, докато пациентът не стане готов за лечение, за да се гарантира наличието на жизнеспособни живи автоложни клетки за приложение на пациента. Продуктът НЕ трябва да се замразява повторно след размразяване.

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

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

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

Всеки сак за криосъхранение е опакован индивидуално в метална касета.

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

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

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

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

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

Приготвяне преди приложение

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

Веднага трябва да се осъществи контакт с компанията, ако има някакви несъответствия между етикетите и идентификаторите на пациента.

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

#### Размразяване

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

#### Приложение на Абеста

- Преди инфузията напълнете системата на инфузионния набор с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
- Влейте Абеста в рамките на 1 час от началото на размразяването, със скорост според поносимостта, чрез гравитационно вливане.
- След като цялото съдържание на инфузионния сак се влее, промийте системата с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) със същата скорост на инфузия за да се гарантира, че е приложен целият продукт.
- Следвайте същата процедура за всички следващи инфузионни сакове за идентифицирания пациент.

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

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

#### Случайна експозиция

В случай на случайна експозиция трябва да се спазват местните насоки за работа с отпадъчни материали от материал с човешки произход. Работните повърхности и материали, които потенциално са били в контакт с Абеста, трябва да бъдат обеззаразени с подходящ дезинфектант.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/21/1539/001

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

Дата на първо разрешаване: 18 Август 2021 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

ММ/ГГГГ

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

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

### Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

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

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

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

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

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

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

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

### **• План за управление на риска (ПУР)**

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

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

#### **Ключови елементи:**

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

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

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

#### Програма за обучение

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

#### *Програма за обучение за медицински специалисти*

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

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

#### *Програма за обучение на пациенти*

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

- рисковете от CRS и сериозни неврологични нежелани реакции, свързани с Абесма;
- необходимостта незабавно да съобщават за симптомите за подозирани CRS и NT на своя лекуващ лекар;
- необходимостта да останат в близост до мястото, където е получен Абесма, в продължение на най-малко 4 седмици след инфузията на Абесма;
- необходимостта да носят винаги картата на пациента;

- напомняне за пациентите да показват картата на пациента на всички медицински специалисти, включително и в спешни случаи, и информация за МС, че пациентът използва Авеста;
  - полета за записване на информацията за контакт с предписващия лекар и номер на партидата.
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

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

**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се потвърди ефикасността и безопасността на Авеста при възрастни пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом, които са получили поне три предходни терапии, ПРУ трябва да изпрати резултатите от проучването фаза 3 КарММа-3 (ММ-003), сравняващо ефикасността и безопасността на Авеста спрямо стандартните схеми при пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом.	януари 2024 г.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

## ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

### ВЪНШНА ОПАКОВКА (КАСЕТА)

#### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Авеста 260 - 500 x 10<sup>6</sup> клетки инфузионна дисперсия  
идекабтаген виклевцел (CAR+ жизнеспособни Т клетки)

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

Автоложни човешки Т-клетки, генетично модифицирани *ex vivo* с използване на лентивирусен вектор, кодиращ химерен антигенен рецептор (CAR), разпознаващ ВСМА.  
Съдържа 260 - 500 x 10<sup>6</sup> CAR+ жизнеспособни Т-клетки.

#### 3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

#### 4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

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

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

Преди употреба прочетете листовката.  
Да не се облъчва.  
Интравенозно приложение  
Размесвайте внимателно съдържанието на сака, докато се размразява.  
НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.  
СПРЕТЕ и потвърдете самоличността на пациента.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

#### 7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба.



**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

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

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

Това лекарство съдържа генетично модифицирани човешки кръвни клетки.  
Неизползаното лекарство или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за работа с отпадъчни материали от човешки произход.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/21/1539/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА**

Единен европейски код (SEC):

Собствено име:

Фамилно име:

Дата на раждане на пациента:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Партида:

Идент. № на сака:

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

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

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

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Неприложимо

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Неприложимо

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

**ИНФУЗИОНЕН САК**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Авеста 260 - 500 x 10<sup>6</sup> клетки инфузионна дисперсия  
идекабтаген виклевцел (CAR+ жизнеспособни Т клетки)

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

Автоложни човешки Т-клетки, генетично модифицирани *ex vivo* с използване на лентивирусен вектор, кодиращ химерен антигенен рецептор (CAR), разпознаващ BCMA.  
Съдържа 260 - 500 x 10<sup>6</sup> CAR+ жизнеспособни Т-клетки

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

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

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

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

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

Преди употреба прочетете листовката.

Да не се облъчва.

Интравенозно приложение.

Размесвайте внимателно съдържанието на сака, докато се размразява.

НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Само за автоложна употреба.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

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

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

Това лекарство съдържа генетично модифицирани човешки кръвни клетки.  
Неизползаното лекарство или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за работа с отпадъчни материали с човешки произход.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/21/1539/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА**

Собствено име:  
Фамилно име:  
Дата на раждане на пациента:  
Aph ID/DIN:  
JOIN:  
Партида:  
Идент. № на сака:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

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

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Неприложимо

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Неприложимо

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

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Авеста 260 - 500 x 10<sup>6</sup> клетки инфузионна дисперсия  
идекабтаген виклевцел (CAR+ жизнеспособни Т клетки)

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

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

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

Идент. № на сака за приложение	Действителен обем на напълване (ml) *	Брой CAR+ жизнеспособни Т клетки в сак
Идент. № на сака:		
Идент. № на сака: <input type="checkbox"/> Неприложимо		
Идент. № на сака: <input type="checkbox"/> Неприложимо		
Идент. № на сака: <input type="checkbox"/> Неприложимо		
Идент. № на сака: <input type="checkbox"/> Неприложимо		
Идент. № на сака: <input type="checkbox"/> Неприложимо		
Идент. № на сака: <input type="checkbox"/> Неприложимо		
Идент. № на сака: <input type="checkbox"/> Неприложимо		
Общ брой сакове за приложение	Общ дозов обем	Доза (общ брой CAR+ жизнеспособни Т клетки)

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

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

Преди употреба прочетете листовката.

**5. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

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

Само за автоложна употреба.

**6. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Неприложимо

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

Информация за продукта и дозата

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

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

Това лекарство съдържа генетично модифицирани човешки кръвни клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за работа с отпадъчни материали от човешки произход.

**9. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА**

Информация за пациента

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

**10. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**11. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/21/1539/001

## **Б. ЛИСТОВКА**



## Листовка: информация за пациента

### Абеста 260 - 500 x 10<sup>6</sup> клетки инфузионна дисперсия идекабтаген виклевцел (CAR+ жизнеспособни Т клетки)

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

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

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

#### Какво съдържа тази листовка

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

#### 1. Какво представлява Абеста и за какво се използва

##### Какво представлява Абеста

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

##### За какво се използва Абеста

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

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

##### Как действа Абеста

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

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

## **2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Абеста**

### **Не трябва да Ви се прилага Абеста**

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

### **Предупреждения и предпазни мерки**

#### **Преди да Ви бъде приложен Абеста, трябва да кажете на Вашия лекар, ако**

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

Ако някое от гореизброените се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар преди прилагането на Абеста.

### **Изследвания и прегледи**

#### **Преди да Ви бъде приложен Абеста, Вашият лекар ще:**

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

### **След като Ви бъде приложен Абеста**

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

### **Деца и юноши**

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

### **Други лекарства и Абеста**

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

### **Лекарства, които влияят върху имунната Ви система**

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

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

### **Ваксинации**

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

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

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

### **Бременност и кърмене**

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

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

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

### **Шофиране и работа с машини**

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

### **Абеста съдържа натрий, калий и диметилсулфоксид (DMSO)**

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

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

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

## **3. Как да се прилага Абеста**

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

- Вашият лекар ще вземе известно количество кръв от Вас с помощта на катетър във вената Ви. Част от белите Ви кръвни клетки ще бъдат отделени от кръвта, а останалата част от кръвта ще се върне в тялото Ви. Това се нарича „левкофереза“ и може да отнеме 3 до 6 часа. Може да се наложи този процес да се повтори.
- След това Вашите бели кръвни клетки ще бъдат замразени и изпратени за произвеждането на Абеста.

### **Други лекарства, които ще Ви бъдат приложени преди Абеста**

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

### **Как да се прилага Абеста**

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

### **След като Ви бъде приложен Абеста**

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

### **Ако пропуснете насрочена среща**

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

## **4. Възможни нежелани реакции**

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

### **Сериозни нежелани реакции**

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

- повишена температура, втрисане, затруднено дишане, замаяност или примаяване, гадене, главоболие, ускорено сърцебиене, ниско кръвно налягане или умора – те могат да бъдат симптоми на синдром на освобождаване на цитокини, сериозно и потенциално фатално състояние.
- обърканост, проблеми с паметта, затруднение в говора или забавен говор, затруднено разбиране на говора, загуба на равновесие или координация, дезориентация, намалено ниво на съзнание или прекомерна сънливост, загуба на съзнание, делир, припадъци (гърчове), треперене или слабост със загуба на движения в едната страна на тялото.
- каквито и да било признаци на инфекция, които могат да включват повишена температура, втрисане или треперене, кашлица, недостиг на въздух, ускорено дишане и учестен пулс.
- усещане за много силна умора или слабост или недостиг на въздух, които могат да бъдат признаци на ниски нива на червени кръвни клетки (анемия).
- кръвене или лесно образуване на синини без причина, включително кръвене от носа или от устата или червата, което може да е признак за ниски нива на тромбоцити в кръвта Ви.

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

## Други възможни нежелани реакции

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

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

### Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

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

### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как се съхранява Авеста

**Следната информация е предназначена само за лекари.**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

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

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

Това лекарство съдържа генетично модифицирани човешки кръвни клетки. За неизползаното лекарство или отпадъчни материали трябва да се следват местните указания за работа с отпадъчни материали от човешки произход.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Авеста**

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

### **Как изглежда Авеста и какво съдържа опаковката**

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

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

### **Производител**

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

### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

Това лекарство е разрешено за употреба под така наречената схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за това лекарство поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

### **Други източници на информация**

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

---

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

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

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

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

*Приготвяне преди приложение*

- Преди инфузията на Абеста трябва да се потвърди, че самоличността (Идент. №) на пациента съвпада с идентификаторите на пациента върху касетата(ите), инфузионния(те) сак(ове) с Абеста и сертификата за освобождаване за инфузията (RfIC).
- Инфузионният сак с Абеста не трябва да се изважда от касетата или да се влива, ако информацията върху специфичния за пациента етикет не съответства на предвидения пациент. Веднага трябва да се осъществи контакт с компанията, ако има някакви несъответствия между етикетите и идентификаторите на пациента.
- Ако е получен повече от един инфузионен сак за лечение, размразете инфузионните сакове един по един. Трябва да се координират времето за размразяване на Абеста и за инфузия. Началният час на инфузията трябва да се потвърди предварително и /размразяването да се съобрази, така че Абеста да е наличен за инфузия, когато пациентът е готов.

*Размразяване*

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

*Приложение на Абеста*

- НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.
- Интравенозната инфузия на Абеста трябва да се прави само от медицински специалист с опит с имunosупресирани пациенти и подготвен за лечение на анафилаксия.
- Уверете се, че са налични тоцилизумаб и оборудване за спешна помощ преди инфузията и по време на периода на възстановяване. В случай на извънредна ситуация, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг и е включен в списъка на Европейската агенция по лекарствата за лекарствени продукти, за които е установен недостиг, уверете се, че в центъра са налични подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS вместо тоцилизумаб.
- За инфузията на Абеста може да се използва централен венозен път и това се насърчава при пациенти с лош периферен достъп.
- Потвърдете, че самоличността на пациента съвпада с идентификаторите на пациента върху инфузионния сак с Абеста.
- Напълнете системата на инфузионния набор с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) преди инфузията.
- Влейте Абеста в рамките на 1 час от началото на размразяването, със скорост според поносимостта, чрез гравитационно вливане.

- След като цялото съдържание на инфузионния сак се влее, промийте системата с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) със същата скорост на инфузия за да се гарантира, че е приложен целият продукт.
- Следвайте същата процедура за всички следващи инфузионни сакове за идентифицирания пациент.

#### *Изхвърляне на Абеста*

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

- 

#### *Случайна експозиция*

- В случай на случайна експозиция трябва да се спазват местните насоки за работа с отпадъчни материали с човешки произход. Работните повърхности и материали, които потенциално са били в контакт с Абеста, трябва да бъдат обеззаразени с подходящ дезинфектант.