

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Abecma 260 – 500 x 10<sup>6</sup> buněk infuzní disperze

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### 2.1 Obecný popis

Abecma (idecabtagenum vicleucelum) je geneticky modifikovaná autologní imunoterapie, kterou tvoří lidské T-buňky transdukované lentivirovým vektorem (*lentiviral vector*, LVV) kódujícím chimérický antigenní receptor (CAR), který rozpoznává antigen maturace B-buněk.

### 2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden infuzní vak přípravku Abecma specifický pro pacienta obsahuje buněčnou disperzi idecabtagenum vicleucelum, jejíž koncentrace autologních T-buněk geneticky modifikovaných k expresi anti-BCMA chimérického antigenního receptoru (CAR-pozitivních životaschopných T-buněk) je závislá na výrobní šarži. Konečný přípravek je zabalen do jednoho nebo více infuzních vaků s buněčnou disperzí obsahující 260 až 500 x 10<sup>6</sup> CAR-pozitivních životaschopných T-buněk.

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

Buněčné složení a konečný počet buněk se liší mezi individuálními šaržemi pacientů. Kromě T-buněk mohou být přítomny NK-buňky. Kvantitativní informace týkající se počtu CAR-pozitivních životaschopných T-buněk/vak jsou uvedeny v propuštěcím certifikátu infuze (*release for infusion certificate*, RfIC), který je umístěn uvnitř víka kontejneru pro přepravu v suché páře.

#### Pomocné látky se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní disperze.

Bezbarvá disperze.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Abecma musí být podáván ve zdravotnickém zařízení s oprávněním k této léčbě (kvalifikované léčebné centrum).

Léčba přípravkem Abecma smí být zahájena podle pokynů a pod dohledem zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s léčbou hematologických malignit a zaškoleného v podávání přípravku Abecma a v léčbě pacientů tímto přípravkem.

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

### Dávkování

Přípravek Abecma je určen pouze k autolognímu použití (viz bod 4.4). Výroba a propouštění přípravku Abecma obvykle trvá 4–5 týdnů.

Léčba se skládá z jednorázové dávky k infuzi obsahující disperzi CAR-pozitivních životaschopných T-buněk v jednom nebo více infuzních vacích. Cílová dávka je  $420 \times 10^6$  CAR-pozitivních životaschopných T-buněk v rozmezí od 260 do  $500 \times 10^6$  CAR-pozitivních životaschopných T-buněk. Více informací týkající se dávky viz příložený propouštěcí certifikát infuze (RfIC).

### *Příprava před léčbou (lymfodepleční chemoterapie)*

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

Přípravek Abecma se má podat 2 dny po dokončení lymfodepleční chemoterapie, nejpozději do 9 dnů. Dostupnost přípravku Abecma musí být potvrzena před zahájením lymfodepleční chemoterapie. Pokud mezi dokončením lymfodepleční chemoterapie a infuzí dojde k prodlevě delší než 4 týdny, musí být pacient před léčbou přípravku Abecma znovu přeléčen lymfodepleční chemoterapií.

### *Premedikace*

Aby se minimalizovalo riziko infuzních reakcí, musí být pacient premedikován paracetamolem (500 až 1 000 mg perorálně) a difenhydraminem (12,5 mg i.v. nebo 25 až 50 mg perorálně) nebo jiným H<sub>1</sub>-antihistaminikem přibližně 30 až 60 minut před podáním infuze přípravku Abecma.

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

### *Klinické posouzení před infuzí*

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

### *Sledování po infuzi*

- Pacienty je nutné sledovat po dobu prvních 10 dní po infuzi ve zdravotnickém zařízení, zda se u nich nevyskytnou známky a příznaky CRS, neurologických příhod a jiné toxicity.
- Po uplynutí prvních 10 dní po infuzi má být pacient sledován dle uvážení lékaře.
- Pacienty je třeba poučit, aby po dobu nejméně 4 týdnů po infuzi zůstali v blízkosti (do 2 hodin cesty) zdravotnického zařízení.

### Zvláštní populace

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

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

#### *Starší pacienti*

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

#### *Pediatrická populace*

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

### Způsob podání

Přípravek Abecma je určen pouze k intravenóznímu podání.

#### *Podání*

- NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.
- Ujistěte se, že jsou před podáním infuze a během období zotavování k dispozici tocilizumab nebo vhodná alternativa pro výjimečný případ, kdy tocilizumab není dostupný kvůli nedostatku, který je zaevidován v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, a pohotovostní vybavení.
- K podání infuze přípravku Abecma je možné využít centrální žilní katetr a jeho využití se doporučuje u pacientů se špatným periferním přístupem.
- Potvrďte, že totožnost pacienta odpovídá identifikačním údajům pacienta na infuzním vaku s přípravkem Abecma.

Návod k přípravě, podávání, řešení náhodné expozice a likvidace tohoto léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

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

Je nutné vzít v úvahu kontraindikace lymfodepleční chemoterapie.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

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

#### Důvody pro oddálení léčby

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

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

## Autologní použití

Přípravek Abecma je určen výhradně k autolognímu použití a nesmí se za žádných okolností podávat jiným pacientům. Před podáním infuze musí totožnost pacienta odpovídat identifikačním údajům pacienta uvedeným na infuzním vaku, kazetě a propuštěcím certifikátu infuze (RfIC) přípravku Abecma. Přípravek Abecma nesmí být podán, pokud informace na štítku pacienta neodpovídají údajům léčeného pacienta.

## Souběžné onemocnění

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

## Patologie centrální nervové soustavy

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

## Předchozí alogenní transplantace kmenových buněk

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

## Předchozí léčba anti-BCMA

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

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

## Syndrom z uvolnění cytokinů

Po infuzi přípravku Abecma byl zaznamenán CRS (syndrom z uvolnění cytokinů), včetně fatálních nebo život ohrožujících reakcí. Téměř všichni pacienti zaznamenali určitý stupeň CRS. Medián doby nástupu CRS byl 1 den (rozsah: 1 až 12 dní) (viz bod 4.8).

## *Sledování a léčba CRS*

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

Jedna dávka tocilizumabu na pacienta musí být na pracovišti k dispozici pro podání před infuzí přípravku Abecma. Léčebné centrum musí mít přístup k další dávce tocilizumabu do 8 hodin od podání předchozí dávky. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný kvůli nedostatku, který je zaevidován v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí mít léčebné centrum přístup k jiným vhodným alternativám léčby CRS, namísto tocilizumabu. U pacientů je nutné po dobu prvních 10 dní po podání infuze přípravku Abecma ve zdravotnickém zařízení sledovat možné známky a příznaky CRS. Po uplynutí prvních 10 dní po

infuzi má být pacient sledován dle uvážení lékaře. Pacienty je třeba poučit, aby zůstali v blízkosti kvalifikovaného léčebného centra (do 2 hodin cesty) po dobu nejméně 4 týdnů po infuzi a aby v případě jakéhokoli výskytu známek nebo příznaků CRS okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

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

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

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

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

**Tabulka 1. Pokyny k určení stupně CRS a jeho léčbě**

Stupeň CRS <sup>a</sup>	Tocilizumab	Kortikosteroidy
<b>1. stupeň</b> Příznaky vyžadují pouze symptomatickou léčbu (např. horečka, nauzea, únava, bolest hlavy, myalgie, malátnost).	Pokud k nástupu dojde 72 a více hodin po infuzi, podávejte symptomatickou léčbu. Pokud k nástupu dojde do 72 hodin po infuzi a příznaky nejsou kontrolovány samotnou podpůrnou péčí, zvažte i.v. podávání tocilizumabu v dávce 8 mg/kg po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).	—
<b>2. stupeň</b> Příznaky vyžadují a reagují na střední intervenci. Potřeba kyslíku nižší než 40 % FiO <sub>2</sub> nebo hypotenze odpovídající na podání tekutin nebo nízké dávky jednoho vazopresoru nebo orgánová toxicita 2. stupně.	Podávejte i.v. tocilizumab v dávce 8 mg/kg po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).	Zvažte i.v. podání dexamethasonu v dávce 10 mg každých 12 až 24 hodin.

Stupeň CRS <sup>a</sup>	Tocilizumab	Kortikosteroidy
<p><b>3. stupeň</b>  Príznaky vyžadují a reagují na agresivní intervenci.  Horečka, potřeba kyslíku větší nebo rovna 40 % FiO<sub>2</sub> nebo hypotenze vyžadující vysokou dávku jednoho vazopresoru nebo podání více vazopresorů nebo orgánová toxicita 3. stupně nebo elevace transamináz 4. stupně.</p>	<p>Podávejte i.v. tocilizumab v dávce 8 mg/kg po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).</p>	<p>Podávejte dexamethason (např. 10 mg i.v. každých 12 hodin).</p>
<p><b>Při 2. a 3. stupni:</b>  Pokud nedojde k žádnému zlepšení během 24 hodin nebo dojde k rychlé progresi, zopakujte podávání tocilizumab a zvýšte dávku a frekvenci podávání dexamethasonu (20 mg i.v. každých 6 až 12 hodin).  Pokud nedojde k žádnému zlepšení během 24 hodin nebo bude pokračovat rychlá progresse, přejděte na methylprednisolon v dávce 2 mg/kg následované dávkou 2 mg/kg rozdělenou do 4 podání denně.  Pokud byla zahájena léčba steroidy, pokračujte v podávání steroidů alespoň 3 dávky, a poté postupně snižujte po dobu maximálně 7 dní.  Po 2 dávkách tocilizumabu zvažte alternativní anticytokiny.  Nepřesáhněte 3 dávky tocilizumabu za 24 hodin nebo celkem 4 dávky.</p>		
<p><b>4. stupeň</b>  Život ohrožující příznaky.  Potřeba podpory mechanickou ventilací, kontinuální venovenózní hemodialýz (continuous veno-venous hemodialysis, CVVHD) nebo orgánová toxicita 4. stupně (s výjimkou elevace transamináz).</p>	<p>Podávejte i.v. tocilizumab v dávce 8 mg/kg po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).</p>	<p>Podávejte dexamethason v dávce 20 mg i.v. každých 6 hodin.</p>
<p><b>Při 4. stupni:</b>  Po 2 dávkách tocilizumabu zvažte alternativní anticytokiny. Nepřesáhněte 3 dávky tocilizumabu za 24 hodin nebo celkem 4 dávky.  Pokud nedojde k žádnému zlepšení během 24 hodin, zvažte podání methylprednisolonu (1 až 2 g, opakujte každých 24 hodin dle potřeby; postupně snižujte dávku dle klinické indikace) nebo léčby protilátkami proti T-buňkám, jako je cyklofosamid v dávce 1,5 g/m<sup>2</sup> nebo jiné.</p>		

<sup>a</sup> Lee a kol., 2014.

### Neurologické nežádoucí účinky

Po léčbě přípravkem Abecma se objevila neurologická toxicity, jako je afázie a encefalopatie, která může být závažná nebo život ohrožující. Medián doby nástupu první příhody neurotoxicity byl 2 dny (rozsah: 1 až 10 dní). Neurotoxicita se může objevit souběžně s CRS, po vymizení CRS nebo i v případě absence CRS (viz bod 4.8).

### Sledování a léčba neurologické toxicity

U pacientů je nutné po dobu prvních 10 dní po podání infuze přípravku Abecma ve zdravotnickém zařízení sledovat možné známky a příznaky neurologické toxicity. Po uplynutí prvních 10 dní po infuzi je nutné pacienta sledovat dle uvážení lékaře. Pacienty je třeba poučit, aby zůstali v blízkosti kvalifikovaného léčebného centra (do 2 hodin cesty) po dobu nejméně 4 týdnů po infuzi a aby v případě jakéhokoli výskytu neurologických známek a příznaků okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

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

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

**Tabulka 2. Klasifikace a léčba neurologické toxicity**

<b>Stupeň neurologické toxicity<sup>a</sup></b>	<b>Kortikosteroidy a antikonvulziva</b>
<b>1. stupeň</b> Mírná nebo asymptomatická.	Zahajte léčbu antikonvulzivou bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů. Pokud se objeví 72 a více hodin po infuzi, pacienta sledujte. Pokud k nástupu dojde do 72 hodin po infuzi a příznaky nejsou kontrolovány samotnou podpůrnou léčbou, zvažte i.v. podávání dexamethasonu v dávce 10 mg každých 12 až 24 hodin po dobu 2 až 3 dnů.
<b>2. stupeň</b> Středně těžká.	Zahajte léčbu antikonvulzivou bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů. Zahajte i.v. podávání dexamethasonu v dávce 10 mg každých 12 hodin po dobu 2 až 3 dnů nebo déle v případě přetrvávajících příznaků. Zvažte postupné snižování dávky u celkové expozice steroidů delší než 3 dny. Steroidy se nedoporučují u izolovaných bolestí hlavy 2. stupně. Pokud po 24 hodinách nedojde k žádnému zlepšení nebo dojde ke zhoršení neurologické toxicity, zvyšte dávku a/nebo frekvenci podávání dexamethasonu až na maximální dávku 20 mg i.v. každých 6 hodin.
<b>3. stupeň</b> Těžká nebo zdravotně významná, ale nikoli bezprostředně život ohrožující; hospitalizace nebo prodloužení; zneschopňující.	Zahajte léčbu antikonvulzivou bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů. Zahajte i.v. podávání dexamethasonu v dávce 10 až 20 mg každých 8 až 12 hodin. Steroidy se nedoporučují u izolovaných bolestí hlavy 3. stupně. Pokud po 24 hodinách nedojde k žádnému zlepšení nebo dojde ke zhoršení neurologické toxicity, zintenzivněte léčbu přechodem na methylprednisolon (nasycovací dávka 2 mg/kg následovaná dávkou 2 mg/kg rozdělenou do 4 podání denně; postupně snižujte během 7 dní). V případě podezření na otok mozku zvažte hyperventilaci a hyperosmolární léčbu. Podávejte vysokou dávku methylprednisolonu (1 až 2 g, opakujte každých 24 hodin dle potřeby; postupně snižujte dle klinické indikace) a cyklofosfamid v dávce 1,5 g/m <sup>2</sup> .



Stupeň neurologické toxicity <sup>a</sup>	Kortikosteroidy a antikonvulziva
<b>4. stupeň</b> Život ohrožující.	Zahajte léčbu antikonvulzivou bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů. Zahajte podávání dexamethasonu v dávce 20 mg i.v. každých 6 hodin. Pokud po 24 hodinách nedojde k žádnému zlepšení nebo dojde ke zhoršení neurologické toxicity, přejděte na vysokou dávku methylprednisolonu (1 až 2 g, opakujte každých 24 hodin dle potřeby; postupně snižujte dle klinické indikace). Zvažte podání cyklofosfamidu v dávce 1,5 g/m <sup>2</sup> . V případě podezření na otok mozku zvažte hyperventilaci a hyperosmolární léčbu. Podávejte vysokou dávku methylprednisolonu (1 až 2 g, opakujte každých 24 hodin dle potřeby; postupně snižujte dle klinické indikace) a cyklofosfamid v dávce 1,5 g/m <sup>2</sup> .

<sup>a</sup> Kritéria NCI CTCAE v.4 pro hodnocení neurologické toxicity.

### Prolongované cytopenie

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

### Infekce a febrilní neutropenie

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

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

### Reaktivace viru

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

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

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

### Hypogamaglobulinémie

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

## Sekundární malignity

U pacientů léčených přípravkem Abecma se mohou rozvinout sekundární malignity. Pacienty je proto nutné po celý život sledovat s ohledem na sekundární malignity. Pokud se objeví sekundární malignita T-buněčného původu, je nutné kontaktovat společnost a vyžádat si pokyny k odběru vzorků pacienta na testování.

## Hypersenzitivní reakce

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

## Interference se sérologickým testováním

Virus HIV a lentivirus používaný k vytvoření přípravku Abecma mají omezené, krátké úseky identické genetické informace (RNA). Proto mohou u pacientů léčených přípravkem Abecma některé komerční testy nukleové kyseliny HIV poskytovat falešně pozitivní výsledek.

## Darování krve, orgánů, tkání a buněk

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

## Dlouhodobé následné sledování

Očekává se, že pacienti budou zařazeni a sledováni v registru s cílem lépe porozumět dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku Abecma.

## Pomocné látky

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

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

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

## Používání tocilizumabu a kortikosteroidů

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

Pacienti s CRS léčení tocilizumabem měli vyšší hladiny buněčné expanze Abecma, dle měření 1,4násobně a 1,6násobně vyšší střední hodnotou  $C_{max}$  ( $n = 66$ ), respektive  $AUC_{0-28dnů}$  ( $n = 65$ ) ve srovnání s pacienty, kteří tocilizumab nedostávali ( $n = 61$  pro  $C_{max}$  a  $n = 60$  pro  $AUC_{0-28dnů}$ ). Podobně pak pacienti s CRS léčení kortikosteroidy měli vyšší hladiny buněčné expanze Abecma, dle

měření 1,7násobně a 2,2násobně vyšší střední hodnotou  $C_{\max}$  ( $n = 18$ ), respektive  $AUC_{0-28\text{dnů}}$  ( $n = 18$ ) ve srovnání s pacienty, kteří kortikosteroidy nedostávali ( $n = 109$  pro  $C_{\max}$  a  $n = 107$  pro  $AUC_{0-28\text{dnů}}$ ).

### Živé vakcíny

Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby nebo po léčbě přípravkem Abecma nebyla studována. Vakcinace živými virovými vakcínami se nedoporučuje po dobu nejméně 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Abecma a do zotavení imunity po léčbě přípravkem Abecma.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

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

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

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

### Těhotenství

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

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

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

### Kojení

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

### Fertilita

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

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

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

alespoň 8 týdnů po podání infuze přípravku Abecma nebo do vyřešení neurologických nežádoucích účinků.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní údaje popsané v tomto bodě reflektují expozici přípravku Abecma ve studiích KarMMA a CRB-401, ve kterých 184 pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem dostávalo přípravek Abecma. Medián doby následného sledování byl 15,5 měsíce. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřila neutropenie (91,3 %), CRS (81,0 %), anémie (70,7 %), trombocytopenie (66,8 %), infekce - nespecifikovaný patogen (53,8 %), leukopenie (48,4 %), únava (39,1 %), průjem (36,4 %), hypokalemie (34,2 %), hypofosfatemie (32,6 %), nauzea (32,6 %), lymfopenie (31,5 %), pyrexie (28,8 %), kašel (27,2 %), hypokalcemie (26,6 %), infekce - virová (26,1 %), bolest hlavy (23,9 %), hypomagnesemie (22,3 %), infekce horních cest dýchacích (21,7 %), artralgie (20,7 %), periferní edém (20,1 %), snížená chuť k jídlu (19,6 %), hypogamaglobulinémie (19,6 %) a febrilní neutropenie (16,3 %); mezi dalšími častými nežádoucími účinky, které se vyskytovaly s menší frekvencí a byly považovány za klinicky významné, byla pneumonie (10,3 %), třes (8,2 %), somnolence (5,4 %), afázie (4,3 %), encefalopatie (4,3 %) a synkopa (4,3 %).

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 70,1 % pacientů. Mezi nejčastější závažné nežádoucí účinky patřily CRS (17,4 %), pneumonie (7,1 %), febrilní neutropenie (6,0 %) a pyrexie (6,0 %); mezi dalšími závažnými nežádoucími účinky, které se vyskytovaly s menší frekvencí a byly považovány za klinicky důležité, byla neutropenie (4,3 %), sepse (3,8 %), trombocytopenie (3,8 %), stav zmatenosti (2,2 %), dyspnoe (2,2 %), hypoxie (1,6 %), změny duševního stavu (1,6 %) a encefalopatie (1,6 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky 3. nebo 4. stupně byly neutropenie (88,6 %), anémie (58,2 %), trombocytopenie (53,5 %), leukopenie (45,1 %), lymfopenie (30,4 %), infekce - nespecifikovaný patogen (17,9 %), hypofosfatemie (17,4 %), febrilní neutropenie (14,7 %), hypokalcemie (7,1 %), infekce - virová (7,1 %), pneumonie (6,0 %), CRS (5,4 %), hypertenze (5,4 %) a hyponatremie (5,4 %).

Nežádoucí účinky 3. nebo 4. stupně byly častěji pozorovány během úvodních 8 týdnů po infuzi (97,8 %) ve srovnání s obdobím po uplynutí 8 týdnů po infuzi (60,8 %). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky 3. nebo 4. stupně během úvodních 8 týdnů po infuzi byly neutropenie (87,0 %), anémie (56,0 %), trombocytopenie (48,4 %), leukopenie (44,0 %), lymfopenie (27,7 %) a hypofosfatemie (16,3 %).

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 3 jsou shrnuty nežádoucí účinky pozorované u 128 a 56 pacientů léčených přípravkem Abecma v cílové dávce odpovídající od 150 do 450 x 10<sup>6</sup> CAR-pozitivních T-buněk (odpovídající rozmezí dávek životaschopných CAR-pozitivních T-buněk naleznete v tabulce 4 v části 5.1) ve studiích KarMMA a CRB-401. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MeDRA a četnosti. Četnosti jsou definovány následovně: velmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1 000 až <1/100), vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000), velmi vzácné (<1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit) V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 3. Nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených přípravkem Abecma**

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Všechny stupně četnosti
Infekce a infestace <sup>a</sup>	Infekce – bakteriální Infekce – virové Infekce – nespécifikovaný patogen Infekce – mykotické	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie Leukopenie Trombocytopenie Febrilní neutropenie Lymfopenie Anémie Diseminovaná intravaskulární koagulace	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Časté
Poruchy imunitního systému	Syndrom z uvolnění cytokinů Hypogamaglobulinémie Hemofagocytující lymfohistiocytóza*	Velmi časté Velmi časté Časté
Poruchy metabolismu a výživy	Hypofosfatémie Hypokalemie Hyponatremie Hypokalcemie Hypoalbuminémie Snížená chuť k jídlu Hypomagnesemie	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté
Psychiatrické poruchy	Delirium <sup>b</sup> Insomnie	Časté Časté
Poruchy nervového systému	Encefalopatie <sup>c</sup> Bolest hlavy* Závrat <sup>d</sup> Epileptický záchvat Hemiparéza Afázie <sup>e</sup> Ataxie <sup>f</sup> Motorická dysfunkce <sup>g</sup> Třes	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté
Srdeční poruchy	Tachykardie* Fibrilace síní*	Velmi časté Časté
Cévní poruchy	Hypertenze Hypotenze* <sup>h</sup>	Velmi časté Velmi časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe Kašel Plicní edém Hypoxie*	Velmi časté Velmi časté Časté Časté
Gastrointestinální poruchy	Zvracení Průjem Nauzea Zácpa Gastrointestinální krvácení <sup>i</sup>	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Časté

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Všechny stupně četnosti
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie Myalgie	Velmi časté Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie* Únava* <sup>j</sup> Astenie Edém <sup>k</sup> Zimnice*	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté
Vyšetření	Zvýšená alaninaminotransferáza Zvýšená aspartátaminotransferáza Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi Zvýšený C-reaktivní protein*	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Časté

\* Příhoda byla hlášena jako projev CRS.

<sup>a</sup> Nežádoucí účinky patřící do třídy orgánových systémů infekce a infestace jsou řazeny do skupin dle typu patogenu.

<sup>b</sup> Delirium zahrnuje delirium, dezorientaci, halucinace.

<sup>c</sup> Encefalopatie zahrnuje amnézii, bradyfrenii, kognitivní poruchu, stav zmatenosti, poruchu pozornosti, dyskalkulii, dysgrafii, encefalopatii, letargii, zhoršení paměti, změny duševního stavu, metabolickou encefalopatii, somnolenci, toxickou encefalopatii.

<sup>d</sup> Závratě zahrnují závratě, presynkopu, synkopu, vertigo.

<sup>e</sup> Afázie zahrnuje afázii, dysartrii.

<sup>f</sup> Ataxie zahrnuje ataxii, poruchu chůze.

<sup>g</sup> Motorická dysfunkce zahrnuje motorickou dysfunkci, svalové křeče, svalovou slabost.

<sup>h</sup> Hypotenze zahrnuje hypotenzi, ortostatickou hypotenzi.

<sup>i</sup> Gastrointestinální krvácení zahrnuje gastrointestinální krvácení, krvácení z hemoroidů, melénu, krvácení v dutině ústní.

<sup>j</sup> Únava zahrnuje únavu, malátnost.

<sup>k</sup> Edém zahrnuje edém, edém obličej, generalizovaný edém, periferní edém, periferní otoky.

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### *Syndrom z uvolnění cytokinů*

V souhrnných studiích (KarMMA a CRB-401) se CRS objevil u 81,0 % pacientů léčených přípravkem Abecma. CRS 3. nebo vyššího stupně (Lee a kol., 2014) se objevil u 5,4 % pacientů a fatální CRS (5. stupně) byl hlášen u 0,5 % pacientů. Medián doby nástupu CRS jakéhokoli stupně byl 1 den (rozsah: 1 až 17 dní) a medián doby trvání CRS byl 5 dní (rozsah: 1 až 63 dní).

Nejčastějšími projevy CRS byly pyrexie (78,3 %), hypotenze (32,1 %), tachykardie (25,5 %), zimnice (23,4 %), hypoxie (16,3 %), zvýšená hladina C-reaktivního proteinu (16,3 %), bolest hlavy (14,7 %) a únava (10,9 %). Příhody 3. nebo vyššího stupně, které mohou být pozorovány v souvislosti s CRS, zahrnovaly fibrilaci síní, syndrom kapilárního úniku, hypotenzi, hypoxii a HLH/MAS.

Ze 184 pacientů dostávalo 45,1 % tocilizumab; 32,6 % dostalo jednu dávku, zatímco 12,5 % dostalo více než 1 dávku tocilizumab k léčbě CRS. Celkově napříč hladinami cílové dávky, dostalo 15,8 % pacientů alespoň 1 dávku kortikosteroidů k léčbě CRS. Z 92 pacientů s cílovou dávkou  $450 \times 10^6$  CAR-pozitivních T-buněk dostalo 54,3 % pacientů tocilizumab a 22,8 % dostalo alespoň 1 dávku kortikosteroidů k léčbě CRS. Pokyny ke sledování a léčbě viz bod 4.4.

### *Neurologické nežádoucí účinky*

V souhrnných studiích 184 pacientů, bez ohledu na přisouzení neurotoxicity léčbě ze strany zkoušejícího, byly nejčastějšími neurologickými nebo psychiatrickými nežádoucími účinky bolest hlavy (28,8 %), závratě (15,2 %), stav zmatenosti (13,0 %), insomnie (9,8 %), úzkost (8,2 %), třes (8,2 %) a somnolence (6,5 %). Mezi další neurologické nežádoucí účinky, které se vyskytovaly s menší frekvencí a byly považovány za klinicky důležité, patřila afázie (4,3 %) a encefalopatie (4,3 %).

Neurotoxicita zaznamenaná zkoušejícími, což byla primární metoda hodnocení neurotoxicity související s CAR-pozitivními T-buňkami pouze ve studii KarMMA, se vyskytla u 18,0 % ze 128 pacientů léčených přípravkem Abecma, včetně neurotoxicity 3. stupně u 3,1 % pacientů (žádné příhody 4. ani 5. stupně nebyly hlášeny). Medián doby nástupu první příhody byl 2 dny

(rozsah: 1 až 10 dní). Medián doby trvání byl 3 dny (rozsah: 1 až 26 dní). Celkově 7,8 % pacientů dostalo alespoň 1 dávku kortikosteroidů k léčbě neurotoxicity související s CAR-positivními T-buňkami, zatímco při cílové dávce  $450 \times 10^6$  CAR-positivních T-buněk 14,8 % pacientů dostalo alespoň 1 dávku kortikosteroidů. Nejčastějšími projevy neurotoxicity zaznamenané zkoušejícím byly stav zmatenosti (9,4 %), encefalopatie (5,5 %), afázie (4,7 %), halucinace (3,1 %) a změny duševního stavu (3,1 %). Pokyny ke sledování a léčbě viz bod 4.4.

#### *Febrilní neutropenie a infekce*

V souhrnných studiích se infekce objevily u 71,2 % pacientů. Infekce 3. nebo 4. stupně se objevily u 23,4 % pacientů. Infekce 3. nebo 4. stupně s nespecifikovaným patogenem se objevily u 17,9 %, virové infekce u 7,1 %, bakteriální infekce u 3,8 % a mykotické infekce u 0,5 % pacientů. Fatální infekce s nespecifikovaným patogenem byly hlášeny u 1,6 % pacientů a 0,5 % pacientů mělo fatální mykotickou nebo virovou infekci. Pokyny ke sledování a léčbě viz bod 4.4.

Febrilní neutropenie (3. nebo 4. stupně) byla pozorována u 14,7 % pacientů po infuzi přípravku Abecma. Febrilní neutropenie se může vyskytovat souběžně s CRS. Pokyny ke sledování a léčbě viz bod 4.4.

#### *Prolongovaná cytopenie*

Pacienti mohou po lymfodepleční chemoterapii a infuzi přípravku Abecma vykazovat prolongované cytopenie. V souhrnných studiích nedošlo k úpravě do posledního vyšetření během prvního měsíce u 34,8 % ze 178 pacientů, kteří měli neutropenii 3. nebo 4. stupně, a u 72,7 % ze 110 pacientů, kteří měli trombocytopenii 3. nebo 4. stupně během prvního měsíce po infuzi přípravku Abecma. Ze 62 pacientů s neutropenií neupravenou do 1. měsíce došlo u 82,3 % pacientů k zotavení z neutropenie 3. nebo 4. stupně s mediánem doby zotavení 1,9 měsíce od podání infuze přípravku Abecma. Z 80 pacientů s trombocytopenií neupravenou do 1 měsíce došlo u 71,3 % pacientů k zotavení z trombocytopenie 3. nebo 4. stupně s mediánem doby zotavení 2,2 měsíce. Pokyny ke sledování a léčbě viz bod 4.4.

#### *Hypogamaglobulinémie*

V souhrnných studiích byla hypogamaglobulinémie hlášena u 19,6 % pacientů léčených přípravkem Abecma s mediánem doby nástupu 100 dnů (rozmezí 15 až 326). Pokyny ke sledování a léčbě viz bod 4.4.

#### Imunogenicita

Přípravek Abecma má potenciál indukovat anti-CAR protilátky. V klinických studiích byla humorální imunogenicita přípravku Abecma měřena před a po podání přípravku stanovením anti-CAR protilátky v séru. V souhrnných studiích bylo 4,3 % pacientů pozitivně testovaných na anti-CAR protilátky před infuzí a anti-CAR protilátky po infuzi byly zjištěny u 50,5 % pacientů. Neexistuje žádný důkaz, že by přítomnost preexistujících anti-CAR protilátek a anti-CAR protilátek po infuzi měla vliv na buněčnou expanzi, bezpečnost a účinnost přípravku Abecma.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

## **4.9 Předávkování**

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: dosud nepřidělena, ATC kód: dosud nepřidělen

#### Mechanismus účinku

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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

Studie zahrnovala období před léčbou (screening, leukaferéza a překlenovací terapii [v případě potřeby]); léčbu (lymfodepleční chemoterapie a infuze přípravku Abecma); a období po léčbě (probíhající) po dobu nejméně 24 měsíců po infuzi přípravku Abecma nebo do zdokumentované progresi onemocnění, podle toho, co nastalo později. Období lymfodepleční chemoterapie mělo podobu jednoho 3denního cyklu podávání cyklofosfamidu (i.v. infuze 300 mg/m<sup>2</sup> denně po dobu 3 dnů) a fludarabinu (i.v. infuze 30 mg/m<sup>2</sup> denně po dobu 3 dnů), který začínal 5 dnů před cílovým termínem podání infuze přípravku Abecma. Pacienti byli hospitalizováni po dobu 14 dnů po infuzi přípravku Abecma za účelem sledování a léčby potenciálního CRS a neurotoxicity.

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

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

Dávky, na které se klinická studie zaměřovala, byly 150, 300 nebo 450 x 10<sup>6</sup> CAR-pozitivních T-buněk na infuzi. Povolené rozmezí dávky bylo 150 až 540 x 10<sup>6</sup> CAR pozitivních T-buněk. Tabulka 4 níže znázorňuje cílové hladiny dávky použité v klinické studii na základě celkových CAR-pozitivních T-buněk a odpovídající rozsah skutečně podané dávky definovaný jako životaschopné CAR-pozitivní T-buňky



**Tabulka 4. Celková dávka CAR-positivních T-buněk s odpovídajícím rozmezím dávek životaschopných CAR-positivních T-buněk (x10<sup>6</sup>)**

<b>Cílová dávka založená na celkovém počtu CAR-positivních T-buněk, včetně životaschopných i neživotaschopných buněk (x 10<sup>6</sup>)</b>	<b>Životaschopné CAR-positivní T-buňky (x 10<sup>6</sup>) (min, max)</b>
150	133 až 181
300	254 až 299
450	307 až 485

Tabulka 5 shrnuje výchozí charakteristiky pacientů a onemocnění pro zařazenou a léčenou populaci ve studii.

**Tabulka 5. Výchozí demografické údaje / charakteristiky onemocnění pro studijní populaci**

<b>Charakteristika</b>	<b>Celkem zařazeno (n = 140)</b>	<b>Celkem léčeno (n = 128)</b>
<b>Věk (roky)</b>		
Medián (min., max.)	60,5 (33, 78)	60,5 (33, 78)
≥ 65 let, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 let, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
<b>Pohlaví, muž, n (%)</b>	82 (58,6)	76 (59,4)
<b>Rasa, n (%)</b>		
Asijská	3 (2,1)	3 (2,3)
Černošská	8 (5,7)	6 (4,7)
Bělošská	113 (80,7)	103 (80,5)
<b>Stav výkonnosti podle 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>Pacienti s extramedulárním plazmocytomem, n (%)</b>	52 (37,1)	50 (39,1)
<b>Doba od počáteční diagnózy (roky), medián (min., max.)</b>	6 (1,0, 17,9)	6 (1,0, 17,9)
<b>Předchozí transplantace kmenových buněk, n (%)</b>	131 (93,6)	120 (93,8)
<b>Výchozí cytogenetické vysoké riziko<sup>b,c</sup></b>	46 (32,9)	45 (35,2)
<b>Revidované výchozí stadium dle ISS (odvozené)<sup>d</sup>, n (%)</b>		
Stadium I	14 (10,0)	14 (10,9)
Stadium II	97 (69,3)	90 (70,3)
Stadium III	26 (18,6)	21 (16,4)
Není známo	3 (2,1)	3 (2,3)
<b>Počet předchozích terapií myelomu<sup>e</sup>, medián (min., max.)</b>	6 (3, 17)	6 (3, 16)
<b>Trojité refrakterní<sup>f</sup>, n (%)</b>	117 (83,6)	108 (84,4)
<b>Clearance kreatininu (ml/min), n (%)</b>		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)

Charakteristika	Celkem zařazeno (n = 140)	Celkem léčeno (n = 128)
30 až < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 až < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 až < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

max. = maximum; min. = minimum

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

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

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

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

<sup>e</sup> Indukce s nebo bez transplantace hematopoetických kmenových buněk a s nebo bez udržovací léčby byla považována za jednu léčbu.

<sup>f</sup> Trojitě refrakterní je definováno jako refrakterní vůči imunomodulátoru, inhibitoru proteazomu a protilátce anti-CD38.

Medián doby od leukaferézy do dostupnosti přípravku byl 32 dní (rozmezí: 24 až 55 dní) a medián doby od leukaferézy do infuze byl 40 dní (rozmezí: 33 až 79 dní). Medián skutečné dávky obdržené napříč všemi dávkami, na které cílila klinická studie, byl  $315,3 \times 10^6$  CAR-pozitivních T-buněk (rozmezí: 150,5 až 518,4).

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

Výsledky účinnosti napříč dávkami, na které cílila klinická studie ( $150$  až  $450 \times 10^6$  CAR-pozitivních T-buněk), jsou uvedeny v tabulce 6. Medián doby následného sledování u všech pacientů léčených přípravkem Abecma byl 19,94 měsíce.

**Tabulka 6. Souhrn účinnosti na základě studie KarMMA**

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

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

<sup>a</sup> Všichni pacienti, kteří podstoupili leukaferézu.

<sup>b</sup> Dávka 150 x 10<sup>6</sup> CAR-pozitivních T-buněk není součástí schváleného rozmezí dávek.

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

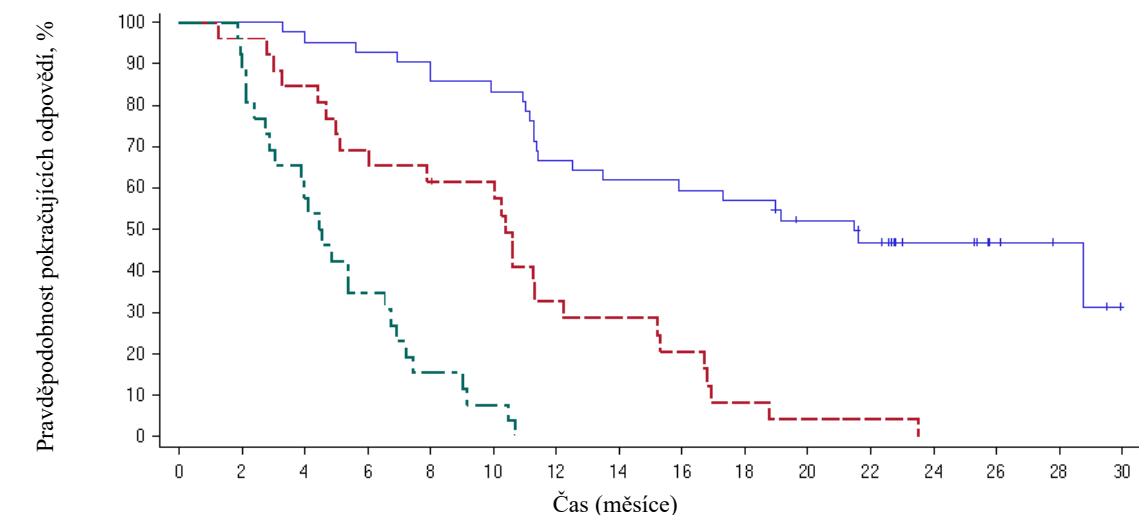
<sup>d</sup> Na základě prahu 10<sup>-5</sup> s použitím sekvenování nové generace. 95% CI pro procento negativity MRD používá pro jednotlivé úrovně cílové dávky i pro léčenou populaci Clopperův-Pearsonův přesný CI.

<sup>e</sup> Medián a 95% CI jsou založeny na Kaplan-Meierově přístupu.

Poznámka: Cílová dávka je 450 x 10<sup>6</sup> CAR-pozitivních T-buněk v rozmezí od 150 do 540 x 10<sup>6</sup> CAR-pozitivních T-buněk. Dávka 150 x 10<sup>6</sup> CAR-pozitivních T-buněk není součástí schváleného rozmezí dávek.

Kaplanovu-Meierovu křivku délky trvání odpovědi dle nejlepší celkové odpovědi znázorňuje obrázek 1.

**Obrázek 1. Kaplanova-Meierova křivka délky trvání odpovědi na základě hodnocení odpovědi nezávislou komisí dle kritérií IMWG – nejlepší celkové odpovědi (populace léčená přípravkem Abecma)**



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

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

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

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

CI = interval spolehlivosti (*confidence interval*); IMWG = Mezinárodní pracovní skupina zabývající se problematikou mnohočetného myelomu (*International Myeloma Working Group*); NE = nelze odhadnout (*not estimable*). Dva pacienti s dávkou  $150 \times 10^6$  CAR-pozitivních T-buněk, která neodpovídá rozmezí schváleného dávkování, jsou do obrázku 1 zahrnuti.

### Zvláštní populace

#### Starší pacienti

V klinickém hodnocení s přípravkem Abecma bylo 48 (34,3 %) pacientů ve studii KarMMA ve věku 65 a více let a 5 (3,6 %) pacientů bylo ve věku 75 a více let (viz tabulka 5). Nebyly pozorovány žádné klinicky důležité rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti přípravku Abecma mezi těmito pacienty a pacienty mladšími 65 let.

#### Pediatrická populace

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

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Hladiny transgenů u přípravku Abecma vykazovaly pozitivní souvislost s objektivní odpovědí nádoru (částečná odpověď nebo lepší). Medián hodnot  $C_{max}$  u respondérů (n = 93) byl přibližně 4,5násobně vyšší ve srovnání s odpovídajícími hodnotami u non-respondérů (n = 34). Medián hodnot  $AUC_{0-28dnů}$  u pacientů s odpovědí (n = 93) byl přibližně 5,5násobně vyšší než u non-respondérů (n = 32).

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin a jater*

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

#### *Vliv věku, tělesné hmotnosti, pohlaví nebo rasy*

Věk (rozmezí: 33 až 78 let) neměl žádný vliv na parametry expanze přípravku Abecma.

Farmakokinetika přípravku Abecma u pacientů mladších 18 let nebyla hodnocena.

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

Pohlaví nemělo žádný vliv na parametry expanze přípravku Abecma.

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

Testy genotoxicity a studie kancerogenity nebyly provedeny.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

CryoStor CS10  
Chlorid sodný  
Natrium-glukonát  
Trihydrát natrium-acetátu  
Chlorid draselný  
Chlorid hořečnatý  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

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

### 6.3 Doba použitelnosti

Přípravek Abecma je stabilní po dobu 1 roku, pokud je uchováván v plynné fázi kapalného dusíku ( $\leq -130$  °C).

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

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převážejte zmrazené v plynné fázi kapalného dusíku ( $\leq -130$  °C). Přípravek musí zůstat zmrazený, dokud není pacient připraven k léčbě, abyste zajistili, že pro podání pacientovi budou k dispozici životaschopné živé autologní buňky. Po rozmrazení se přípravek NESMÍ znovu zmrazovat.

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

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Kryoprezervační vak je samostatně zabalen v kovové kazetě.

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

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Přípravek Abecma je nutné v rámci léčebného centra přepravovat v uzavřených, nerozbitných a utěsněných obalech.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří manipulují s přípravkem Abecma, musí při manipulaci s přípravkem dodržovat vhodná opatření (používat rukavice a brýle), aby nedošlo k možnému přenosu infekčních onemocnění.

#### Příprava před podáním

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

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

## Rozmrazení

- Vyjměte infuzní vak s přípravkem Abecma z kazety a před rozmrazením prohlédněte infuzní vak, zda nebyla narušena jeho celistvost, například zda neobsahuje nějaké praskliny nebo trhliny. Pokud infuzní vak jeví známky poškození nebo netěsnosti, nesmí být infuze aplikována a vak je nutné zlikvidovat v souladu s místními předpisy pro nakládání s biologickým odpadem lidského původu.
- Vložte infuzní vak do druhého sterilního vaku.
- Přípravek Abecma rozmrazujte při teplotě přibližně 37 °C pomocí schváleného rozmrazovacího zařízení nebo ve vodní lázni, dokud nebude v infuzním vaku žádný viditelný led. Jemně promíchejte obsah vaku, aby se rozptýlily shluky buněčného materiálu. Pokud jsou stále vidět shluky buněk, pokračujte v jemném promíchávání obsahu vaku. Malé shluky buněčného materiálu se mají rozptýlit jemným manuálním mícháním. Před infuzí přípravek Abecma nepromývejte, neodstřeďujte ani neresuspendujte v novém médiu.

## Podání přípravku Abecma

- Hadičky infuzního setu je nutné před infuzí naplnit injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).
- Infuzi přípravku Abecma podejte do 1 hodiny od zahájení rozmrazování, jak to umožní gravitační tok.
- Po podání celého objemu infuzního vaku propláchněte hadičky injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) stejnou rychlostí infuze, aby se zajistilo, že byl podán veškerý přípravek.
- Stejně postupujte i u dalších infuzních vaků pro identifikovaného pacienta.

## Opatření, která je třeba přijmout pro účely likvidace léčivého přípravku

S nepoužitými léčivými přípravky a s veškerým materiálem, který byl ve styku s přípravkem Abecma (pevný a kapalný odpad), se má zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem, v souladu s místními předpisy pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu a musí být takto zlikvidován.

## Náhodná expozice

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/21/1539/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. srpen 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

MM/RRRR

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



## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ  
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI  
PŘÍPRAVKU**

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

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

### Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

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

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

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

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

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

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

### **Klíčové prvky:**

#### Dostupnost tocilizumabu a kvalifikace místa prostřednictvím programu řízené distribuce

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

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

#### Edukační program

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

#### *Edukační program pro zdravotnické pracovníky*

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

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

#### *Edukační program pro pacienty*

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

- o rizicích CRS a závažných neurologických nežádoucích účinků souvisejících s přípravkem Abecma,
- o nutnosti neprodleně hlásit svému ošetřujícímu lékaři příznaky poukazující na CRS a neurotoxicitu (NT),
- o nutnosti zůstat v blízkosti místa, kde jim byl podán přípravek Abecma, po dobu alespoň 4 týdnů po infuzi přípravku,
- o nutnosti mít kartu pacienta neustále u sebe,
- připomenutí pacientům, aby ukázali kartu pacienta všem HCP, a to i v případě akutních stavů, a zprávu pro HCP, že pacientovi byl podán přípravek Abecma.

- záznam kontaktních údajů ošetřujícího lékaře a čísla šarže.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

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

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

#### **E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

<b>Popis</b>	<b>Termín splnění</b>
Pro potvrzení účinnosti a bezpečnosti přípravku Abecma u dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň tři předchozí léčby, předloží MAH výsledky studie fáze 3 KarMMa-3 (MM-003) porovnávající účinnost a bezpečnost přípravku Abecma se standardními režimy u subjektů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem.	leden 2024

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL (KAZETA)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Abecma 260 – 500 x 10<sup>6</sup> buněk infuzní disperze  
idecabtagenum vicleucelum (CAR+ životaschopné T-buňky)

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Autologní lidské T-buňky geneticky modifikované *ex vivo* pomocí lentivirového vektoru (LVV) kódujícího chimérický antigenní receptor (CAR), který rozpoznává BCMA.  
Obsahuje 260 - 500 x 10<sup>6</sup> CAR+ životaschopných T-buněk.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

##### Infuzní disperze

10-30 ml v jednom vaku

30-70 ml v jednom vaku

55–100 ml v jednom vaku

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Nezadržujte.

Intravenózní podání.

Během rozmrazování jemně promíchejte obsah vaku.

NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

Potvrďte totožnost pacienta.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze autologní použití.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

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

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/21/1539/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

**SEC:**

Jméno:

Příjmení:

Datum narození pacienta:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lot:

ID vaku:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.



**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Neuplatňuje se.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Neuplatňuje se.

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

### INFUZNÍ VAK

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Abecma 260 – 500 x 10<sup>6</sup> buněk infuzní disperze  
idecabtagenum vicleucelum (CAR+ životaschopné T-buňky)

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Autologní lidské T-buňky geneticky modifikované *ex vivo* pomocí lentivirového vektoru (LVV) kódujícího chimérický antigenní receptor (CAR), který rozpoznává BCMA.  
Obsahuje 260 – 500 x 10<sup>6</sup> CAR pozitivních životaschopných T-buněk.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

10-30 ml v jednom vaku

30-70 ml v jednom vaku

55-100 ml v jednom vaku

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Nezadržujte.

Intravenózní podání.

Během rozmrazování jemně promíchejte obsah vaku.

NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze autologní použití.

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

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

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/21/1539/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jméno:  
Příjmení:  
Datum narození pacienta:  
Aph ID/DIN:  
JOIN:  
Lot:  
ID vaku:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Neuplatňuje se.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Neuplatňuje se.

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

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Abecma 260 – 500 x 10<sup>6</sup> buněk infuzní disperze  
idecabtagenum vicleucelum (CAR+ životaschopné T-buňky)

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

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

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

ID vaku k podání	Skutečný plnicí objem (ml)*	Počet CAR+ životaschopných T-buněk ve vaku
ID vaku:		
ID vaku: <input type="checkbox"/> N/A		
ID vaku: <input type="checkbox"/> N/A		
ID vaku: <input type="checkbox"/> N/A		
ID vaku: <input type="checkbox"/> N/A		
ID vaku: <input type="checkbox"/> N/A		
ID vaku: <input type="checkbox"/> N/A		
ID vaku: <input type="checkbox"/> N/A		
Celkový počet vaků k podání	Celkový objem dávky	Dávka (celkový počet CAR+ životaschopných T-buněk)

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

**4. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**5. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

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

Pouze autologní použití.

**6. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuplatňuje se.

**7. POUŽITELNOST A DALŠÍ INFORMACE SPECIFICKÉ PRO DANOU ŠARŽI**

Informace o přípravku a dávce

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

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

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

**9. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Informace o pacientovi

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

**10. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**11. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/21/1539/001

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Abecma 260 – 500 x 10<sup>6</sup> buněk infuzní disperze** idecabtagenum vicleucelum (CAR+ životaschopné T-buňky)

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

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

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

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

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

#### **1. Co je přípravek Abecma a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Abecma**

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

##### **K čemu se přípravek Abecma používá**

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

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

##### **Jak přípravek Abecma účinkuje**

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

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

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

##### **Přípravek Abecma Vám nesmí být podán**

- jestliže jste alergický(á) na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud se domníváte, že můžete být alergický(á), požádejte o radu svého lékaře.



- jestliže jste alergický(á) na kteroukoli složku léků, které Vám budou podávány v rámci lymfodepleční chemoterapie a které se používají při přípravě Vašeho těla na léčbu přípravkem Abecma.

### **Upozornění a opatření**

#### **Než Vám bude přípravek Abecma podán, informujte svého lékaře, jestliže**

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

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

### **Testy a kontroly**

#### **Než Vám bude přípravek Abecma podán, Váš lékař:**

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

### **Poté, co Vám byl přípravek Abecma podán**

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

### **Děti a dospívající**

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

### **Další léčivé přípravky a přípravek Abecma**

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

### **Přípravky ovlivňující Váš imunitní systém**

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

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

## Očkování

Nesmíte podstoupit očkování určitými vakcínami zvanými živé vakcíny:

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

Pokud potřebujete jakékoli očkování, poraďte se svým lékařem.

## Těhotenství a kojení

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

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

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

## Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po dobu alespoň 8 týdnů po léčbě nebo dokud Vám lékař neřekne, že jste se zcela uzdravil(a), neřidíte, neobsluhujete stroje a neúčastněte se aktivit, které vyžadují Vaši plnou pozornost. Přípravek Abecma u Vás může vyvolat ospalost nebo vést ke zmatenosti nebo epileptickým záchvatům.

## Přípravek Abecma obsahuje sodík, draslík a dimethylsulfoxid (DMSO)

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

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

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

## 3. Jak se přípravek Abecma podává

### Poskytnutí krve k výrobě přípravku Abecma z Vašich bílých krvinek

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

### Další přípravky, které Vám budou podány před podáním přípravku Abecma

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

### Jak se přípravek Abecma podává

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

### **Po podání přípravku Abecma**

- Zůstaňte v blízkosti zdravotnického zařízení, kde Vám byl podán přípravek Abecma, po dobu alespoň 4 týdnů.
- Ve zdravotnickém zařízení můžete být denně sledován(a) po dobu alespoň 10 dní, aby se zjistilo, zda je u Vás léčba účinná – a aby byla zajištěna pomoc v případě jakýchkoli nežádoucích účinků. Viz body 2 a 4.
- Nesmíte darovat krev, orgány, tkáně ani buňky k transplantaci.

### **Když vynecháte návštěvu**

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

## **4. Možné nežádoucí účinky**

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

### **Závažné nežádoucí účinky**

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

- horečka, zimnice, dýchací potíže, závratě nebo točení hlavy, pocit na zvracení, bolest hlavy, rychlý tlukot srdce, nízký krevní tlak nebo únava – mohou být příznakem syndromu z uvolnění cytokinů, který může být závažný a případně vést i k úmrtí.
- zmatenost, potíže s pamětí, potíže s mluvením nebo zpomalená řeč, potíže s porozuměním řeči, ztráta rovnováhy nebo koordinace, dezorientace, snížená bdělost (snížené vědomí) nebo nadměrná ospalost, ztráta vědomí, delirium, epileptické záchvaty, třes nebo slabost se ztrátou hybnosti na jedné straně těla,
- jakékoli známky infekce, které mohou zahrnovat horečku, zimnici nebo třes, kašel, dušnost, zrychlené dýchání a zrychlený tep,
- pocit velké únavy nebo slabosti nebo dušnost, které mohou být známkou nízkých hladin červených krvinek (anémie),
- krvácení nebo tvorba modřin bez příčiny, včetně krvácení z nosu nebo krvácení z úst či střev, což může být známkou nízkých hladin krevních destiček v krvi.

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

### **Další možné nežádoucí účinky**

#### **Velmi časté: mohou postihovat více než 1 z 10 osob**

- nedostatek energie,
- vysoký krevní tlak,
- snížená chuť k jídlu,
- zácpa,
- otoky kotníků, paží, nohou a obličejů,
- bolest kloubů,
- nízký počet bílých krvinek (neutrofilů, leukocytů a lymfocytů), což může zvýšit riziko infekce,
- infekce včetně pneumonie nebo infekce dýchacího ústrojí, úst, kůže, močového ústrojí nebo krve, které mohou být bakteriálního, virového nebo plísňového původu,
- výsledky laboratorních testů vykazující nízké hladiny protilátek zvaných imunoglobuliny (hypogamaglobulinémie), které jsou důležité v boji s infekcemi,
- výsledky laboratorních testů vykazující nízké hladiny vápníku, sodíku, hořčíku, draslíku, fosfátu nebo albuminu, což může způsobovat únavu, svalovou slabost nebo křeče a nepravidelný tlukot srdce,

- výsledky laboratorních testů vykazující zvýšené hladiny jaterních enzymů (abnormální výsledky jaterních testů) nebo vyšší hladinu proteinu (C-reaktivní protein) v krvi, což může ukazovat na zánět.

#### **Časté: mohou postihovat až 1 z 10 osob**

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

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

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

## **5. Jak přípravek Abecma uchovávat**

**Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře.**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

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

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

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské krevní buňky. S nepoužitým léčivým přípravkem nebo odpadem musí být zacházeno v souladu s místními předpisy pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Abecma obsahuje**

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

### **Jak přípravek Abecma vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Abecma je bezbarvá buněčná infuzní disperze dodávaná v jednom nebo více infuzních vacích jednotlivě zabalených v kovové kazetě. Vak obsahuje 10 ml až 100 ml buněčné disperze.

**Držitel rozhodnutí o registraci**  
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irsko

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

### **Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

### **Další zdroje informací**

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

---

### **Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:**

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

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

- Přípravek Abecma se má v rámci zdravotnického zařízení přepravovat v uzavřeném, nerozbitném a nepropustném kontejneru.
- Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří s přípravkem Abecma manipulují, musí přijmout vhodná opatření (používat rukavice a brýle), aby nedošlo k přenosu infekčních chorob.

*Příprava před podáním*

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

*Rozmrazování*

- Vyjměte infuzní vak s přípravkem Abecma z kazety a před rozmrazením prohlédněte infuzní vak, zda nebyla narušena jeho celistvost, například zda neobsahuje nějaké praskliny nebo trhliny. Pokud infuzní vak jeví známky poškození nebo netěsnosti, nesmí být infuze aplikována

a vak je nutné zlikvidovat v souladu s místními předpisy pro nakládání s biologickým odpadem lidského původu.

- Vložte infuzní vak do druhého sterilního vaku.
- Přípravek Abecma rozmrazujte při teplotě přibližně 37 °C pomocí schváleného rozmrazovacího zařízení nebo ve vodní lázni, dokud nebude v infuzním vaku žádný viditelný led. Jemně promíchejte obsah vaku, aby se rozptýlily shluky buněčného materiálu. Pokud jsou stále vidět shluky buněk, pokračujte v jemném promíchávání obsahu vaku. Malé shluky buněčného materiálu se mají rozptýlit jemným manuálním mícháním. Před infuzí přípravek Abecma nepromývejte, neodstředějte ani neresuspendujte v novém médiu.

#### *Podávání přípravku Abecma*

- NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.
- Intravenózní infuzi přípravku Abecma smí podávat pouze zdravotnický pracovník se zkušeností s pacienty s potlačenou imunitou a připravený řešit anafylaxi.
- Ujistěte se, že jsou před podáním infuze a během období zotavování k dispozici tocilizumab a pohotovostní vybavení. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný kvůli nedostatku, který je zaevidován v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí být zajištěno, aby na pracovišti byly k dispozici jiné vhodné alternativy k léčbě CRS než tocilizumab.
- K podání infuze přípravku Abecma je možné využít centrální žilní vstup a jeho využití se doporučuje u pacientů se špatným periferním přístupem.
- Potvrďte, že totožnost pacienta odpovídá identifikačním údajům pacienta na infuzním vaku s přípravkem Abecma.
- Hadičky infuzního setu je nutné před infuzí naplnit injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).
- Infuzi přípravku Abecma podejte do 1 hodiny od zahájení rozmrazování co nejrychleji dle snášenlivosti působením gravitace.
- Po využití celého objemu infuzního vaku propláchněte hadičky injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) stejnou rychlostí infuze, aby se zajistilo, že byl podán veškerý přípravek.
- Stejně postupujte i u dalších infuzních vaků identifikovaného pacienta.

#### *Likvidace přípravku Abecma*

- S nepoužitými léčivými přípravky a s veškerým materiálem, který byl ve styku s přípravkem Abecma (pevný a kapalný odpad), se má zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem v souladu s místními předpisy pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu a má být takto zlikvidován.

#### *Náhodná expozice*

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