

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Abecma 260 - 500 x 10<sup>6</sup> κύτταρα διασπορά προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### 2.1 Γενική περιγραφή

Το Abecma (idecabtagene vicleucel) είναι μια γενετικά τροποποιημένη αυτόλογη ανοσοθεραπεία που περιέχει ανθρώπινα T κύτταρα διαμολυσμένα με λεντικό φορέα (LVV), τα οποία κωδικοποιούν έναν χμιαϊκό αντιγονικό υποδοχέα (CAR) που αναγνωρίζει το αντιγόνο ωρίμανσης των B κυττάρων.

### 2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Κάθε ειδικός για τον ασθενή σάκος έγχυσης του Abecma περιέχει διασπορά κυττάρων idcabtagene vicleucel σε εξαρτώμενη από την παρτίδα συγκέντρωση αυτόλογων T κυττάρων, τα οποία έχουν τροποποιηθεί γενετικά ώστε να εκφράζουν τον χμιαϊκό anti-BCMA αντιγονικό υποδοχέα (CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα). Το τελικό προϊόν είναι συσκευασμένο σε έναν ή περισσότερους σάκους έγχυσης που περιέχουν διασπορά 260 έως 500 x 10<sup>6</sup> CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων.

Κάθε σάκος έγχυσης περιέχει 10-30 ml, 30-70 ml ή 55-100 ml διασπορά προς έγχυση.

Η κυτταρική σύνθεση και ο τελικός αριθμός κυττάρων παρουσιάζουν διακύμανση μεταξύ των ειδικών για κάθε ασθενή παρτίδων. Επιπλέον των T κυττάρων, κύτταρα φυσικοί φονείς (NK) μπορεί να είναι παρόντα. Οι ποσοτικές πληροφορίες που αφορούν τον αριθμό των CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων/σάκο παρουσιάζονται στο πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfIC) το οποίο βρίσκεται στο εσωτερικό του καπακιού του δοχείου αποστολής ξηρής μεταφοράς υπό την αέρια φάση υγρού αζώτου.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 5% διμεθυλοσουλφοξειδίου (DMSO), έως και 752 mg νατρίου και έως 274 mg καλίου ανά δόση.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπορά προς έγχυση.

Αχρωμη διασπορά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Abecma ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα, που έχουν λάβει τουλάχιστον τρεις προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένου ενός

ανοσορρυθμιστικού παράγοντα, ενός αναστολέα πρωτεασώματος και ενός αντισώματος anti-CD38 και οι οποίοι έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια της τελευταίας θεραπείας.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Abecma πρέπει να χορηγείται σε ένα εξειδικευμένο κέντρο θεραπείας.

Η θεραπεία με Abecma πρέπει να ξεκινά υπό τις οδηγίες και την επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας με εμπειρία στην αντιμετώπιση των αιματολογικών κακοηθειών, εκπαιδευμένο για τη χορήγηση και τον χειρισμό ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με Abecma.

Πριν από την έγχυση του Abecma, πρέπει να διατίθεται τουλάχιστον μια δόση τοσιλιζουμάμπης και εξοπλισμός έκτακτης ανάγκης, ώστε να χρησιμοποιηθούν σε περίπτωση που παρουσιαστεί σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS). Το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε μια επιπλέον δόση τοσιλιζουμάμπης εντός 8 ωρών από κάθε προηγούμενη δόση. Στην απίθανη περίπτωση που η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναγράφεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, θα πρέπει, πριν από την έγχυση, να υπάρχουν διαθέσιμα κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα, αντί της τοσιλιζουμάμπης, για την αντιμετώπιση του CRS.

### Δοσολογία

Το Abecma προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση (βλ. παράγραφο 4.4). Η παρασκευή και η αποδέσμευση του Abecma χρειάζονται συνήθως περίπου 4-5 εβδομάδες.

Η θεραπεία συνίσταται σε μια εφάπαξ δόση έγχυσης που περιέχει διασπορά CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων σε έναν ή περισσότερους σάκους έγχυσης. Η στοχευόμενη δόση είναι  $420 \times 10^6$  CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα, με εύρος 260 έως  $500 \times 10^6$  CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα. Βλ. το συνοδευτικό πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfIC) για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη δόση.

### *Προπαρασκευαστική θεραπεία (λεμφολυτική χημειοθεραπεία)*

Θα πρέπει να χορηγείται ένα χημειοθεραπευτικό σχήμα απομείωσης των λεμφοκυττάρων, αποτελούμενο από ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη  $300 \text{ mg/m}^2$  και ενδοφλέβια φλουδαραβίνη  $30 \text{ mg/m}^2$  για 3 ημέρες. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για την κυκλοφωσφαμίδη και τη φλουδαραβίνη για πληροφορίες σχετικά με την προσαρμογή της δόσης σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας.

Το Abecma πρέπει να χορηγείται 2 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας, για μέγιστο διάστημα έως και 9 ημερών. Η διαθεσιμότητα του Abecma πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν την έναρξη της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας. Εάν υπάρχει καθυστέρηση μεγαλύτερη των 4 εβδομάδων μεταξύ της ολοκλήρωσης της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας και της έγχυσης, τότε ο ασθενής θα πρέπει να επαναλάβει την χημειοθεραπεία απομείωσης των λεμφοκυττάρων πριν από τη λήψη του Abecma.

### *Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή*

Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αντιδράσεων έγχυσης, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με παρακεταμόλη (500 έως 1.000 mg από στόματος) και διφαινυδραμίνη (12,5 mg ενδοφλεβίως ή 25 έως 50 mg από στόματος) ή άλλο Η<sub>1</sub>-αντιισταμινικό, περίπου 30 έως 60 λεπτά πριν από την έγχυση του Abecma.

Πρέπει να αποφεύγεται η προφυλακτική χρήση συστημικών κορτικοστεροειδών, καθώς ενδέχεται να επηρεάσει τη δράση του Abecma. Οι θεραπευτικές δόσεις κορτικοστεροειδών θα πρέπει να αποφεύγονται 72 ώρες πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας απομείωσης λεμφοκυττάρων και μετά την έγχυση του Abecma, εκτός από την περίπτωση αντιμετώπισης CRS, νευρολογικών τοξικοτήτων και άλλων απειλητικών για τη ζωή έκτακτων καταστάσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Κλινική αξιολόγηση πριν από την έγχυση*

Η θεραπεία με Abecma θα πρέπει να καθυστερεί σε μερικές ομάδες ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Παρακολούθηση μετά την έγχυση*

- Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση, στο εξειδικευμένο κέντρο θεραπείας, για σημεία και συμπτώματα CRS, νευρολογικά συμβάντα και άλλες τοξικότητες.
- Μετά τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση, ο ασθενής θα παρακολουθείται κατά την κρίση του ιατρού.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες ώστε να παραμένουν κοντά (εντός 2 ωρών μετακίνησης) στο εξειδικευμένο κέντρο θεραπείας για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση.

### Ειδικοί πληθυσμοί

*Ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) και τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV)*

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με ενεργό HIV, HBV ή HCV λοίμωξη. Πρέπει να διεξάγεται έλεγχος για HBV, ενεργό HIV και ενεργό HCV λοίμωξη πριν από τη συλλογή κυττάρων για την παρασκευή. Υλικό λευκαφαίρεσης από ασθενείς με ενεργό HIV ή ενεργό HCV λοίμωξη δεν θα γίνεται δεκτό για την παρασκευή του Abecma (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς άνω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.1).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Abecma σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Το Abecma προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση.

### *Χορήγηση*

- ΜΗ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.
- Βεβαιωθείτε ότι η τοσιλιζουμάμπη ή κατάλληλες εναλλακτικές (στην απίθανη περίπτωση που η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναγράφεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων) και ο εξοπλισμός έκτακτης ανάγκης είναι διαθέσιμα πριν από την έγχυση και κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάρρωσης.
- Η κεντρική φλεβική πρόσβαση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την έγχυση του Abecma και συνιστάται για ασθενείς χωρίς καλή περιφερική πρόσβαση.
- Βεβαιωθείτε ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στα αναγνωριστικά στοιχεία του ασθενούς που αναγράφονται στον σάκο έγχυσης Abecma.

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία, τη χορήγηση, την ακούσια έκθεση και την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι αντενδείξεις για τη χημειοθεραπεία απομείωσης των λεμφοκυττάρων.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Ιχνηλασιμότητα

Πρέπει να εφαρμόζονται οι απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας για φάρμακα προηγμένων θεραπειών που βασίζονται σε κύτταρα. Προκειμένου να διασφαλιστεί η ιχνηλασιμότητα, το όνομα του προϊόντος, ο αριθμός παρτίδας και το όνομα του ασθενούς που έλαβε τη θεραπεία θα πρέπει να διατηρούνται για ένα διάστημα 30 ετών μετά την ημερομηνία λήξης του προϊόντος.

##### Λόγοι καθυστέρησης της θεραπείας

Λόγω των κινδύνων που σχετίζονται με τη θεραπεία με Abecma, η έγχυση θα πρέπει να καθυστερεί έως και 7 ημέρες εάν ένας ασθενής παρουσιάζει οποιαδήποτε από τις παρακάτω καταστάσεις:

- Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που δεν έχουν αποδράμει (ιδιαίτερα πνευμονικά συμβάντα, καρδιακά συμβάντα ή υπόταση), συμπεριλαμβανομένων αυτών από προηγούμενες χημειοθεραπείες.
- Ενεργές λοιμώξεις ή φλεγμονώδεις διαταραχές (όπως πνευμονίτιδα, μυοκαρδίτιδα ή ηπατίτιδα).
- Ενεργή νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή (GVHD).

##### Αυτόλογη χρήση

Το Abecma προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση και δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να χορηγείται σε άλλους ασθενείς. Πριν από την έγχυση του Abecma, η ταυτότητα του ασθενούς πρέπει να αντιστοιχεί στα αναγνωριστικά του ασθενούς στον(στους) σάκο(ους) έγχυσης, στην κασέτα και στο πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfIC). Το Abecma δεν πρέπει να χορηγείται εάν οι πληροφορίες στην ειδική για τον ασθενή επισήμανση δεν αντιστοιχούν στον ασθενή για τον οποίο προορίζεται η έγχυση.

##### Συνοδός νόσος

Οι ασθενείς με ενεργή διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) ή ανεπαρκή νεφρική, ηπατική, πνευμονική ή καρδιακή λειτουργία είναι πιθανό να είναι πιο ευάλωτοι στις συνέπειες των ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται παρακάτω και απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή.

##### Παθολογία κεντρικού νευρικού συστήματος

Δεν υπάρχει εμπειρία χρήσης του Abecma σε ασθενείς με μυέλωμα με συμμετοχή του ΚΝΣ ή άλλες προϋπάρχουσες, κλινικά συναφείς παθολογίες του ΚΝΣ.

##### Προηγούμενη αλλογενής μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων

Δεν συνιστάται στους ασθενείς να λαμβάνουν το Abecma εντός 4 μηνών μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (ΜΑΚ) εξαιτίας του πιθανού κινδύνου επιδείνωσης της GVHD λόγω του Abecma. Η λευκαφαίρεση για την παρασκευή του Abecma θα πρέπει να διεξάγεται τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την αλλογενή ΜΑΚ.

##### Προηγούμενη anti-BCMA θεραπεία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το Abecma σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε προηγούμενη θεραπεία έναντι του BCMA.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία αναφορικά με ασθενείς που έλαβαν επαναληπτική αγωγή με δεύτερη δόση του Abecma. Οι ανταποκρίσεις έπειτα από επαναληπτική αγωγή με το Abecma ήταν σπάνιες και διατηρούνταν για μικρότερο διάστημα συγκριτικά με την αρχική αγωγή. Επιπλέον, θανατηφόρες εκβάσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν επαναληπτική αγωγή.

## Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών

Μετά την έγχυση του Abecma παρουσιάστηκε σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων ή απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς εκδήλωσαν σε κάποιο βαθμό CRS. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση CRS ήταν 1 ημέρα (εύρος: 1 έως 12) (βλ. παράγραφο 4.8).

### *Παρακολούθηση και διαχείριση του CRS*

Το CRS θα πρέπει να αναγνωρίζεται με βάση την κλινική εικόνα. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται και να λαμβάνουν θεραπεία για άλλες αιτίες πυρετού, υποξίας και υπότασης. Έχει αναφερθεί ότι το CRS συνδέεται με ευρήματα αιμοφαγοκυτταρικής λεμφοϊστοκυττάρωσης/συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων (HLH/MAS) και η φυσιολογία των συνδρόμων μπορεί να επικαλύπτεται. Το MAS είναι μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή πάθηση και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις του MAS. Η θεραπεία του MAS θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος.

Πριν από την έγχυση του Abecma πρέπει να βρίσκεται στο κέντρο και να είναι διαθέσιμη μία δόση τοσιλιζουμάμπης ανά ασθενή. Το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε μια επιπλέον δόση τοσιλιζουμάμπης εντός 8 ωρών από κάθε προηγούμενη δόση. Στην απίθανη περίπτωση που η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναγράφεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα, αντί της τοσιλιζουμάμπης, για την αντιμετώπιση του CRS. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση του Abecma στο εξειδικευμένο κέντρο θεραπείας για σημεία και συμπτώματα του CRS. Αφού παρέλθουν οι πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται κατά την κρίση του ιατρού. Θα πρέπει να δίνεται στους ασθενείς η συμβουλή να παραμένουν σε κοντινή απόσταση (εντός 2 ωρών ταξιδιού) από το εξειδικευμένο κέντρο θεραπείας για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση και να αναζητούν άμεση ιατρική φροντίδα σε περίπτωση εμφάνισης σημείων ή συμπτωμάτων CRS οποιαδήποτε στιγμή.

Με το πρώτο σημείο CRS, θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική αγωγή, τοσιλιζουμάμπη ή τοσιλιζουμάμπη και κορτικοστεροειδή, όπως αναγράφεται στον Πίνακα 1. Το Abecma μπορεί να συνεχίσει να επεκτείνεται και να εμμένει μετά τη χορήγηση τοσιλιζουμάμπης και κορτικοστεροειδών (βλ. παράγραφο 4.5).

Η καρδιακή και οργανική λειτουργία των ασθενών που παρουσιάζουν CRS, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά μέχρι την αποδρομή των συμπτωμάτων. Στην περίπτωση σοβαρού ή απειλητικού για τη ζωή CRS θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης σε επίπεδο μονάδας εντατικής θεραπείας και η υποστηρικτική θεραπεία.

Εάν υπάρχει υποψία ταυτόχρονης νευρολογικής τοξικότητας κατά τη διάρκεια του CRS, διαχειριστείτε τη νευρολογική τοξικότητα σύμφωνα με τις συστάσεις στον Πίνακα 2 και χρησιμοποιήστε την πιο επιθετική παρέμβαση εκ των δύο αντιδράσεων που ορίζονται στους Πίνακες 1 και 2.

Συνιστάται κλιμάκωση (δηλ. υψηλότερη δόση κορτικοστεροειδών, εναλλακτικοί παράγοντες αναστολής των κυτταροκινών, θεραπείες με αναστολείς ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων) σε ασθενείς με ανθεκτικό CRS εντός 72 ωρών μετά την έγχυση του Abecma που χαρακτηρίζεται από εμμένοντα πυρετό, τοξικότητα τελικού οργάνου (π.χ. υποξία, υπόταση) ή/και HLH/MAS που δεν βελτιώνεται σε βαθμό εντός 12 ωρών από τις παρεμβάσεις πρώτης γραμμής.

**Πίνακας 1. Κατευθυντήριες οδηγίες για την ταξινόμηση και τη διαχείριση του CRS**

<b>Βαθμός CRS<sup>a</sup></b>	<b>Τοσιλιζουμάμπη</b>	<b>Κορτικοστεροειδή</b>
<p><b>Βαθμός 1</b> Τα συμπτώματα χρήζουν συμπτωματικής θεραπείας μόνο (π.χ. πυρετός, ναυτία, κόπωση, κεφαλαλγία, μυαλγία, κακουχία).</p>	<p>Εάν εμφανιστούν μετά από 72 ή περισσότερες ώρες μετά την έγχυση, αντιμετωπίστε συμπτωματικά. Εάν εμφανιστούν σε λιγότερο από 72 ώρες μετά την έγχυση και τα συμπτώματα δεν ελέγχονται μόνο με υποστηρικτική αγωγή, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg ενδοφλεβίως για 1 ώρα (να μην υπερβαίνει τα 800 mg)</p>	<p>—</p>
<p><b>Βαθμός 2</b> Τα συμπτώματα χρήζουν μέτριας παρέμβασης και ανταποκρίνονται σε μέτρια παρέμβαση. Ανάγκη για οξυγόνο μικρότερη από 40% FiO<sub>2</sub> ή υπόταση ανταποκρινόμενη στη χορήγηση υγρών ή στη χορήγηση χαμηλής δόσης αγγειοσυσπαστικού φαρμάκου ή Βαθμού 2 οργανική τοξικότητα.</p>	<p>Χορηγήστε τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg ενδοφλεβίως για 1 ώρα (να μην υπερβαίνει τα 800 mg).</p>	<p>Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης δεξαμεθαζόνης 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 12 έως 24 ώρες.</p>
<p><b>Βαθμός 3</b> Τα συμπτώματα χρήζουν επιθετικής παρέμβασης και ανταποκρίνονται σε επιθετική παρέμβαση. Πυρετός, ανάγκη για οξυγόνο μεγαλύτερη από ή ίση με 40% FiO<sub>2</sub> ή υπόταση που χρήζει χορήγησης υψηλής δόσης ή πολλαπλών αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων ή Βαθμού 3 οργανική τοξικότητα ή Βαθμού 4 τρανσαμινίτιδα.</p>	<p>Χορηγήστε τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg ενδοφλεβίως για 1 ώρα (να μην υπερβαίνει τα 800 mg).</p>	<p>Χορηγήστε δεξαμεθαζόνη (π.χ. 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 12 ώρες).</p>

<b>Βαθμός CRS<sup>a</sup></b>	<b>Τοσιλιζουμάμπη</b>	<b>Κορτικοστεροειδή</b>
<p><b>Για Βαθμό 2 και 3:</b>  Εάν δεν υπάρχει βελτίωση εντός 24 ωρών ή υπάρχει ταχεία εξέλιξη, επαναλαμβάνετε τη χορήγηση τοσιλιζουμάμπης και αναπροσαρμόζετε τη δόση και τη συχνότητα της δεξαμεθαζόνης (20 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 έως 12 ώρες).  Αν δεν υπάρχει βελτίωση εντός 24 ωρών ή υπάρχει ταχεία εξέλιξη, μεταβείτε σε μεθυλπρεδνιζολόνη 2 mg/kg και στη συνέχεια 2 mg/kg διαιρεμένη 4 φορές ημερησίως.  Εάν γίνει έναρξη στεροειδών, συνεχίστε τη χορήγηση στεροειδών για τουλάχιστον 3 δόσεις και μειώστε σταδιακά σε μέγιστο διάστημα 7 ημερών.  Μετά από 2 δόσεις τοσιλιζουμάμπης, εξετάστε το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών παραγόντων αναστολής των κυτταροκινών.  Μην υπερβαίνετε τις 3 δόσεις τοσιλιζουμάμπης σε διάστημα 24 ωρών ή τις 4 δόσεις συνολικά.</p>		
<p><b>Βαθμός 4</b>  Απειλητικά για τη ζωή συμπτώματα.  Ανάγκη για αναπνευστική υποστήριξη, συνεχή φλεβο-φλεβική αιμοκάθαρση ή Βαθμού 4 οργανική τοξικότητα (εκτός από τρανσαμινίτιδα).</p>	<p>Χορηγήστε τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg ενδοφλεβίως για 1 ώρα (να μην υπερβαίνει τα 800 mg).</p>	<p>Χορηγήστε δεξαμεθαζόνη 20 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες.</p>
<p><b>Για Βαθμό 4:</b>  Μετά από 2 δόσεις τοσιλιζουμάμπης, εξετάστε το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών παραγόντων αναστολής των κυτταροκινών. Μην υπερβαίνετε τις 3 δόσεις τοσιλιζουμάμπης σε διάστημα 24 ωρών ή τις 4 δόσεις συνολικά.  Αν δεν υπάρξει βελτίωση εντός 24 ωρών, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μεθυλπρεδνιζολόνης (1 έως 2 g, επαναλάβετε κάθε 24 ώρες αν είναι απαραίτητο, με σταδιακή μείωση όπως ενδείκνυται κλινικά) ή θεραπειών με αναστολείς ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων, όπως κυκλοφωσφαμίδη 1,5 g/m<sup>2</sup> ή άλλες.</p>		

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

### Νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Νευρολογικές τοξικότητες, όπως αφασία και εγκεφαλοπάθεια, που μπορεί να είναι σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή, παρουσιάστηκαν μετά τη θεραπεία με Abecma. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του πρώτου συμβάντος νευροτοξικότητας ήταν 2 ημέρες (εύρος: 1 έως 10 ημέρες). Νευρολογική τοξικότητα ενδέχεται να εμφανιστεί ταυτόχρονα με το CRS, μετά την αποδρομή του CRS ή απουσία του CRS (βλ. παράγραφο 4.8).

#### *Παρακολούθηση και διαχείριση των νευρολογικών τοξικοτήτων*

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση του Abecma στο εξειδικευμένο κέντρο θεραπείας για σημεία και συμπτώματα νευρολογικών τοξικοτήτων. Αφού παρέλθουν οι πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται κατά την κρίση του ιατρού. Θα πρέπει να δίνεται στους ασθενείς η συμβουλή να παραμένουν σε κοντινή απόσταση (εντός 2 ωρών ταξιδιού) από το εξειδικευμένο κέντρο θεραπείας για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση και να αναζητούν άμεση ιατρική φροντίδα σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα νευρολογικών τοξικοτήτων οποιαδήποτε στιγμή.

Εάν υπάρχει υπόνοια για νευρολογικές τοξικότητες, διαχειριστείτε τις σύμφωνα με τις συστάσεις του Πίνακα 2. Άλλες αιτίες νευρολογικών συμπτωμάτων πρέπει να αποκλειστούν. Για σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή νευρολογικές τοξικότητες θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική θεραπεία εντατικής φροντίδας.



Εάν υπάρχει υπόνοια συνυπάρχοντος CRS κατά τη διάρκεια της αντίδρασης νευρολογικών τοξικοτήτων, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί σύμφωνα με τις συστάσεις του Πίνακα 1 και την πιο επιθετική παρέμβαση που χρησιμοποιείται για τις δύο αντιδράσεις που ορίζονται στους Πίνακες 1 και 2.

**Πίνακας 2. Κατευθυντήριες οδηγίες για την ταξινόμηση και τη διαχείριση της νευρολογικής τοξικότητας**

<b>Βαθμός νευρολογικής τοξικότητας<sup>a</sup></b>	<b>Κορτικοστεροειδή και αντιεπιληπτικά φάρμακα</b>
<b>Βαθμός 1</b> Ήπια ή ασυμπτωματική.	Έναρξη μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβητιρακετάμη) ως προφυλακτική αγωγή για τις επιληπτικές κρίσεις. Εάν έχουν παρέλθει 72 ή περισσότερες ώρες μετά την έγχυση, παρατηρήστε τον ασθενή. Εάν έχουν παρέλθει λιγότερες από 72 ώρες μετά την έγχυση και τα συμπτώματα δεν ελέγχονται μόνο με υποστηρικτική αγωγή, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης δεξαμεθαζόνης 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 12 έως 24 ώρες για 2 έως 3 ημέρες.
<b>Βαθμός 2</b> Μέτρια.	Έναρξη μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβητιρακετάμη) ως προφυλακτική αγωγή για τις επιληπτικές κρίσεις. Έναρξη δεξαμεθαζόνης 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 12 ώρες για 2 έως 3 ημέρες ή περισσότερο για εμμένοντα συμπτώματα. Εξετάστε το ενδεχόμενο σταδιακής μείωσης για συνολική έκθεση σε στεροειδή μεγαλύτερη από 3 ημέρες. Τα στεροειδή δεν συνιστώνται για μεμονωμένες κεφαλαλγίες Βαθμού 2. Εάν δεν υπάρχει βελτίωση μετά από 24 ώρες ή παρουσιαστεί επιδείνωση της νευρολογικής τοξικότητας, αυξήστε τη δόση ή/και τη συχνότητα της δεξαμεθαζόνης έως 20 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες.
<b>Βαθμός 3</b> Σοβαρή ή ιατρικά σημαντική αλλά όχι άμεσα απειλητική για τη ζωή, ενδείκνυται νοσηλεία ή παρατεταμένη νοσηλεία, προκαλεί αναπηρία.	Έναρξη μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβητιρακετάμη) ως προφυλακτική αγωγή για τις επιληπτικές κρίσεις. Έναρξη δεξαμεθαζόνης 10 έως 20 mg ενδοφλεβίως κάθε 8 έως 12 ώρες. Τα στεροειδή δεν συνιστώνται για μεμονωμένες κεφαλαλγίες Βαθμού 3. Εάν δεν υπάρχει βελτίωση μετά από 24 ώρες ή παρουσιαστεί επιδείνωση της νευρολογικής τοξικότητας, αναπροσαρμόστε σε μεθυλπρεδνιζολόνη (δόση φόρτισης 2 mg/kg, ακολουθούμενη από 2 mg/kg διαιρεμένη 4 φορές ημερησίως, με σταδιακή μείωση εντός 7 ημερών). Εάν υπάρχει υπόνοια εγκεφαλικού οιδήματος, εξετάστε το ενδεχόμενο υπεραερισμού και υπερωσμωτικής θεραπείας. Χορηγήστε υψηλή δόση μεθυλπρεδνιζολόνης (1 έως 2 g, επαναλάβετε κάθε 24 ώρες, εάν είναι απαραίτητο, με σταδιακή μείωση όπως ενδείκνυται κλινικά) και κυκλοφωσφαμίδη 1,5 g/m <sup>2</sup> .
<b>Βαθμός 4</b> Απειλητική για τη ζωή.	Έναρξη μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβητιρακετάμη) ως προφυλακτική αγωγή για τις επιληπτικές κρίσεις. Έναρξη δεξαμεθαζόνης 20 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες. Αν δεν υπάρξει βελτίωση μετά από 24 ώρες ή παρουσιαστεί επιδείνωση της νευρολογικής τοξικότητας, κλιμακώστε σε υψηλή δόση μεθυλπρεδνιζολόνης (1 έως 2 g, επαναλαμβανόμενη κάθε 24 ώρες εάν είναι απαραίτητο, με

Βαθμός νευρολογικής τοξικότητας <sup>α</sup>	Κορτικοστεροειδή και αντιεπιληπτικά φάρμακα
	<p>σταδιακή μείωση, όπως ενδείκνυται κλινικά). Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης κυκλοφωσφαμίδης 1,5 g/m<sup>2</sup>.</p> <p>Εάν υπάρχει υπόνοια εγκεφαλικού οιδήματος, εξετάστε το ενδεχόμενο υπεραερισμού και υπερωσμωτικής θεραπείας. Χορηγήστε υψηλή δόση μεθυλπρεδνιζολόνης (1 έως 2 g, επαναλάβετε κάθε 24 ώρες, εάν είναι απαραίτητο, με σταδιακή μείωση, όπως ενδείκνυται κλινικά) και κυκλοφωσφαμίδη 1,5 g/m<sup>2</sup>.</p>

<sup>α</sup> Κριτήρια CTCAE έκδ. 4 του NCI για την ταξινόμηση των νευρολογικών τοξικοτήτων.

### Παρατεταμένες κυτταροπενίες

Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν παρατεταμένες κυτταροπενίες για αρκετές εβδομάδες μετά τη χημειοθεραπεία απομείωσης των λεμφοκυττάρων και την έγχυση του Abecma (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αριθμοί των κυττάρων αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν και μετά την έγχυση του Abecma. Οι κυτταροπενίες θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με αυξητικό παράγοντα της μυελοειδούς σειράς και μετάγγιση αίματος σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος.

### Λοιμώξεις και εμπύρετη ουδετεροπενία

Το Abecma δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις ή φλεγμονώδεις διαταραχές. Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των απειλητικών για τη ζωή ή των θανατηφόρων λοιμώξεων, έχουν παρουσιαστεί σε ασθενείς μετά από την λήψη του Abecma (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης πριν και μετά την έγχυση του Abecma και να λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία. Θα πρέπει να χορηγούνται προφυλακτικά, προληπτικά ή/και θεραπευτικά αντιμικροβιακά σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος.

Μετά την έγχυση του Abecma παρατηρήθηκε σε ασθενείς εμπύρετη ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.8) και μπορεί να είναι ταυτόχρονη με το CRS. Στην περίπτωση εμπύρετης ουδετεροπενίας, η λοίμωξη θα πρέπει να αξιολογείται και να αντιμετωπίζεται με αντιβιοτικά ευρέως φάσματος, υγρά, και άλλη υποστηρικτική φροντίδα, όπως ενδείκνυται ιατρικά.

### Επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων

Μετά τη χορήγηση του Abecma έχει παρουσιαστεί λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) που οδήγησε σε πνευμονία και θάνατο (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να υποβάλλονται σε θεραπεία για λοίμωξη από CMV σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που στοχεύουν στα πλασματοκύτταρα μπορεί να προκύψει επανενεργοποίηση του HBV, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγεί σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο (βλ. παράγραφο 4.8).

Πρέπει να πραγματοποιηθεί έλεγχος για CMV, HBV, ενεργό HIV και ενεργό HCV πριν από τη συλλογή των κυττάρων για παρασκευή (βλ. παράγραφο 4.2).

### Υπογαμμασφαιριναιμία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Abecma μπορεί να εκδηλώσουν πλασματοκυτταρική απλασία και υπογαμμασφαιριναιμία (βλ. παράγραφο 4.8). Μετά τη θεραπεία με το Abecma τα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος, συμπεριλαμβανομένων προφυλάξεων από λοιμώξεις,

προφυλακτικής χορήγησης αντιβιοτικών ή αντι-ιικών καθώς και θεραπείας υποκατάστασης ανοσοσφαιρίνης.

#### Δευτεροπαθείς κακοήθειες

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Abecma ενδέχεται να αναπτύξουν δευτεροπαθείς κακοήθειες. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται εφ' όρου ζωής για δευτεροπαθείς κακοήθειες. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί δευτεροπαθής κακοήθεια με προέλευση από τα T κύτταρα, θα πρέπει να επικοινωνήσετε με την εταιρεία για να λάβετε οδηγίες σχετικά με τη συλλογή δειγμάτων ασθενών προς εξέταση.

#### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Με την έγχυση του Abecma ενδέχεται να εμφανιστούν αλλεργικές αντιδράσεις. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, ενδέχεται να οφείλονται στο διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO), ένα έκδοχο που υπάρχει στο Abecma. Οι ασθενείς που δεν έχουν εκτεθεί προηγουμένως στο DMSO θα πρέπει να παρατηρούνται στενά. Τα ζωτικά σημεία (αρτηριακή πίεση, καρδιακή συχνότητα και κορεσμός οξυγόνου), καθώς και η εμφάνιση τυχόν συμπτωμάτων θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη της έγχυσης, περίπου κάθε δέκα λεπτά κατά τη διάρκεια της έγχυσης και κάθε μία ώρα, για 3 ώρες μετά την έγχυση.

#### Παρεμβολή στους ορολογικούς ελέγχους

Ο ιός HIV και ο λεντικός φορέας που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή του Abecma έχουν περιορισμένα, μικρά περιθώρια πανομοιότυπου γενετικού υλικού (RNA). Συνεπώς, ορισμένες εμπορικές δοκιμασίες εντοπισμού νουκλεϊκού οξέος HIV ενδέχεται να δώσουν ψευδή θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς που έχουν λάβει Abecma.

#### Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Abecma δε θα πρέπει να δώσουν αίμα, όργανα, ιστούς και κύτταρα για μεταμόσχευση.

#### Μακροχρόνια παρακολούθηση

Οι ασθενείς αναμένεται να εγγραφούν σε μητρώο και θα παρακολουθούνται στο πλαίσιο του μητρώου προκειμένου να κατανοηθεί καλύτερα η μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Abecma.

#### Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει έως 33 mmol (752 mg) νατρίου ανά δόση, που ισοδυναμεί με 37,6% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω της διατροφής, για έναν ενήλικα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει έως 7 mmol (274 mg) καλίου ανά δόση. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου καλίου.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Η συγχορήγηση παραγόντων που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη λειτουργία των T κυττάρων δεν έχει μελετηθεί επίσημα. Η συγχορήγηση παραγόντων που είναι γνωστό ότι διεγείρουν τη λειτουργία των T κυττάρων δεν έχει διερευνηθεί και οι επιδράσεις δεν είναι γνωστές.

## Χρήση τοσιλιζουμάμπης και κορτικοστεροειδών

Ορισμένοι ασθενείς χρειάστηκαν τοσιλιζουμάμπη ή/και κορτικοστεροειδή για τη διαχείριση του CRS (βλ. παράγραφο 4.8). Η χρήση τοσιλιζουμάμπης ή/και στεροειδών για τη διαχείριση του CRS ήταν συχνότερη στους ασθενείς με υψηλότερη κυτταρική έκπτυξη.

Οι ασθενείς με CRS που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη είχαν υψηλότερα επίπεδα κυτταρικής έκπτυξης του Abecma, όπως μετρήθηκαν με 1,4 φορές και 1,6 φορές υψηλότερη διάμεση τιμή  $C_{max}$  ( $N = 66$ ) και  $AUC_{0-28\text{ημέρες}}$  ( $N = 65$ ), αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν τοσιλιζουμάμπη ( $N = 61$  για  $C_{max}$  και  $N = 60$  για  $AUC_{0-28\text{ημέρες}}$ ). Ομοίως, οι ασθενείς με CRS που έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή είχαν υψηλότερα επίπεδα κυτταρικής έκπτυξης του Abecma, όπως μετρήθηκαν με 1,7 φορές και 2,2 φορές υψηλότερη διάμεση τιμή  $C_{max}$  ( $N = 18$ ) και  $AUC_{0-28\text{ημέρες}}$  ( $N = 18$ ), αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν κορτικοστεροειδή ( $N = 109$  για  $C_{max}$  και  $N = 107$  για  $AUC_{0-28\text{ημέρες}}$ ).

## Εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με το Abecma δεν έχει μελετηθεί. Ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δεν συνιστάται για τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη χημειοθεραπείας απομείωσης των λεμφοκυττάρων, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Abecma και μέχρι την αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος μετά από τη θεραπεία με το Abecma.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Η κατάσταση κύησης των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να εξακριβώνεται με τη χρήση ενός τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Abecma.

Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για τη φλουδαραβίνη και την κυκλοφωσφαμίδη για πληροφορίες σχετικά με την ανάγκη χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία απομείωσης των λεμφοκυττάρων.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα έκθεσης για την πραγματοποίηση σύστασης ως προς τη διάρκεια χρήσης αντισύλληψης μετά τη χορήγηση αγωγής με Abecma.

### Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του idcabtagene vicleucel σε έγκυο γυναίκα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας σε ζώα με το idcabtagene vicleucel για να αξιολογηθεί αν είναι επιβλαβές για το έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες (βλ. παράγραφο 5.3).

Δεν είναι γνωστό εάν το idcabtagene vicleucel έχει τη δυνατότητα να μεταφερθεί στο έμβρυο. Με βάση τον μηχανισμό δράσης, εάν τα διαμολυσμένα κύτταρα διέλθουν από τον πλακούντα, μπορεί να προκαλέσουν εμβρυϊκή τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της απλασίας των πλασματοκυττάρων ή της υπογαμμασφαιριναιμίας. Συνεπώς, το Abecma δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε έγκυες γυναίκες ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία χωρίς την χρήση αντισύλληψης. Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο. Το ενδεχόμενο κύησης μετά τη θεραπεία με το Abecma θα πρέπει να συζητηθεί με τον θεράποντα ιατρό.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης των επιπέδων ανοσοσφαιρίνης σε νεογέννητα βρέφη μητέρων που έλαβαν θεραπεία με το Abecma.

## Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν τα κύτταρα του idcabtagene vicleucel απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα ή μεταφέρονται στο θηλάζον παιδί. Ο κίνδυνος στο θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Οι γυναίκες που θηλάζουν θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο για το θηλάζον παιδί.

## Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με την επίδραση του idcabtagene vicleucel στη γονιμότητα. Οι επιδράσεις του idcabtagene vicleucel στην ανδρική και τη γυναικεία γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Abecma ενδέχεται να έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της τροποποιημένης διανοητικής κατάστασης ή των επιληπτικών κρίσεων με το Abecma, οι ασθενείς που λαμβάνουν Abecma θα πρέπει να απέχουν από την οδήγηση ή τον χειρισμό βαρέων ή δυνητικά επικίνδυνων μηχανημάτων για τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά την έγχυση του Abecma ή μέχρι την αποδρομή των νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Τα δεδομένα ασφάλειας που περιγράφονται σε αυτήν την ενότητα αποτυπώνουν την έκθεση στο Abecma στις μελέτες KarMMA και CRB-401 στις οποίες 184 ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα έλαβαν Abecma. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 15,5 μήνες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν ουδετεροπενία (91,3%), CRS (81,0%), αναιμία (70,7%), θρομβοπενία (66,8%), λοιμώξεις από ακαθόριστα παθογόνα (53,8%), λευκοπενία (48,4%), κόπωση (39,1%), διάρροια (36,4%), υποκαλιαιμία (34,2%), υποφωσφοραιμία (32,6%), ναυτία (32,6%), λεμφοπενία (31,5%), πυρεξία (28,8%), βήχα (27,2%), υπασβεστιαϊμία (26,6%), λοιμώξεις - ιογενείς (26,1%), κεφαλαλγία (23,9%), υπομαγνησιαιμία (22,3%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού (21,7%), αρθραλγία (20,7%), περιφερικό οίδημα (20,1%), μειωμένη όρεξη (19,6%), υπογαμμασφαιριναιμία (19,6%) και εμπύρετη ουδετεροπενία (16,3%). Άλλα συχνά ανεπιθύμητα συμβάντα που εκδηλώθηκαν σε μικρότερη συχνότητα και θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικά περιλάμβαναν πνευμονία (10,3%), τρόμο (8,2%), υπνηλία (5,4%), αφασία (4,3%), εγκεφαλοπάθεια (4,3%) και συγκοπή (4,3%).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 70,1% των ασθενών. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν CRS (17,4%), πνευμονία (7,1%), εμπύρετη ουδετεροπενία (6,0%) και πυρεξία (6,0%). Άλλα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που παρουσιάστηκαν σε μικρότερη συχνότητα και θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικά περιλάμβαναν ουδετεροπενία (4,3%), σπληναιμία (3,8%), θρομβοπενία (3,8%), συγχυτική κατάσταση (2,2%), δύσπνοια (2,2%), υποξία (1,6%), μεταβολές της νοητικής κατάστασης (1,6%) και εγκεφαλοπάθεια (1,6%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4 ήταν ουδετεροπενία (88,6%), αναιμία (58,2%), θρομβοπενία (53,5%), λευκοπενία (45,1%), λεμφοπενία (30,4%), λοιμώξεις από ακαθόριστα παθογόνα (17,9%), υποφωσφοραιμία (17,4%), εμπύρετη ουδετεροπενία (14,7%), υπασβεστιαϊμία (7,1%), λοιμώξεις - ιογενείς (7,1%), πνευμονία (6,0%), CRS (5,4%), υπέρταση (5,4%) και υπονατρία (5,4%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκαν συχνότερα εντός των αρχικών 8 εβδομάδων μετά την έγχυση (97,8%) συγκριτικά με το διάστημα των επόμενων 8 εβδομάδων μετά την έγχυση

(60,8%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4 που αναφέρθηκαν εντός των πρώτων 8 εβδομάδων μετά την έγχυση ήταν ουδετεροπενία (87,0%), αναιμία (56,0%), θρομβοπενία (48,4%), λευκοπενία (44,0%), λεμφοπενία (27,7%) και υποφωσφοραϊμία (16,3%).

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 3 συνοψίζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε 128 και 56 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Abecma στα επίπεδα δόσης-στόχου από 150 έως 450 x 10<sup>6</sup> CAR-θετικά T κύτταρα (βλ. Πίνακα 4 στην παράγραφο 5.1 για το αντίστοιχο εύρος δόσης των CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων) στις μελέτες KarMMa και CRB-401, αντίστοιχα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA και ανά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Abecma**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα όλων των βαθμών
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις <sup>α</sup>	Λοιμώξεις – βακτηριακές Λοιμώξεις – ιογενείς Λοιμώξεις – μη προσδιορισμένο παθογόνο Λοιμώξεις – μυκητιασικές	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία Λευκοπενία Θρομβοπενία Εμπύρετη ουδετεροπενία Λεμφοπενία Αναιμία Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών Υπογαμμασφαιριναιμία Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση*	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποφωσφοραϊμία Υποκαλιαιμία Υπονατρίαϊμία Υπασβεστιαϊμία Υπολευκωματιναιμία Μειωμένη όρεξη Υπομαγνησιαϊμία	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Παραλήρημα <sup>β</sup> Αϋπνία	Συχνές Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Εγκεφαλοπάθεια <sup>γ</sup> Κεφαλαλγία* Ζάλη <sup>δ</sup> Επιληπτικές κρίσεις Ημιπάρεση Αφασία <sup>ε</sup> Αταξία <sup>στ</sup> Κινητική δυσλειτουργία <sup>ς</sup> Τρόμος	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα όλων των βαθμών
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία* Κολπική μαρμαρυγή*	Πολύ συχνές Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση Υπόταση* <sup>η</sup>	Πολύ συχνές Πολύ συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια Βήχας Πνευμονικό οίδημα Υποξία*	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Συχνές Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Έμετος Διάρροια Ναυτία Δυσκοιλιότητα Γαστρεντερική αιμορραγία <sup>θ</sup>	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία Μυαλγία	Πολύ συχνές Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία* Κόπωση* <sup>ι</sup> Εξασθένιση Οίδημα <sup>ια</sup> Ρίγη*	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη*	Πολύ συχνές  Πολύ συχνές  Πολύ συχνές Συχνές

\* Συμβάν που έχει αναφερθεί ως εκδήλωση του CRS.

<sup>α</sup> Τα ανεπιθύμητα συμβάντα της κατηγορίας οργανικού συστήματος λοιμώξεων και παρασιτώσεων ομαδοποιούνται ανά τύπο παθογόνου.

<sup>β</sup> Το παραλήρημα περιλαμβάνει παραλήρημα, αποπροσανατολισμό, παραισθήσεις.

<sup>γ</sup> Η εγκεφαλοπάθεια περιλαμβάνει αμνησία, βραδυφρενία, γνωστική διαταραχή, συγχυτική κατάσταση, διαταραχή της προσοχής, δυσχέρεια αρίθμησης, δυσγραφία, εγκεφαλοπάθεια, λήθαργο, επηρεασμένη μνήμη, μεταβολές της νοητικής κατάστασης, μεταβολική εγκεφαλοπάθεια, υπνηλία, τοξική εγκεφαλοπάθεια.

<sup>δ</sup> Η ζάλη περιλαμβάνει ζάλη, προσυγκοπή, συγκοπή, ίλιγγο.

<sup>ε</sup> Η αφασία περιλαμβάνει αφασία, δυσarthρία.

<sup>στ</sup> Η αταξία περιλαμβάνει αταξία, διαταραχή βάδισης.

<sup>ζ</sup> Η κινητική δυσλειτουργία περιλαμβάνει κινητική δυσλειτουργία, μυϊκούς σπασμούς, μυϊκή αδυναμία.

<sup>η</sup> Η υπόταση περιλαμβάνει υπόταση, ορθοστατική υπόταση.

<sup>θ</sup> Η γαστρεντερική αιμορραγία περιλαμβάνει γαστρεντερική αιμορραγία, αιμορραγία αιμορροΐδων, μέλαινα και αιμορραγία στόματος.

<sup>ι</sup> Η κόπωση περιλαμβάνει κόπωση, κακουχία.

<sup>ια</sup> Το οίδημα περιλαμβάνει οίδημα, οίδημα προσώπου, γενικευμένο οίδημα, περιφερικό οίδημα, περιφερικό πρήξιμο.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών*

Στις ομαδοποιημένες μελέτες (KarMMa και CRB-401), παρουσιάστηκε CRS στο 81,0% των ασθενών που έλαβαν Abecma. CRS Βαθμού 3 ή υψηλότερου Βαθμού (Lee et al, 2014) εμφανίστηκε στο 5,4% των ασθενών, με αναφορά θανατηφόρου CRS (Βαθμού 5) στο 0,5% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση, οποιουδήποτε βαθμού, ήταν 1 ημέρα (εύρος: 1 έως 17) και η διάμεση διάρκεια του CRS ήταν 5 ημέρες (εύρος: 1 έως 63).

Οι πιο συχνές εκδηλώσεις του CRS περιλάμβαναν πυρεξία (78,3%), υπόταση (32,1%), ταχυκαρδία (25,5%), ρίγη (23,4%), υποξία (16,3%), αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (16,3%), κεφαλαλγία (14,7%) και κόπωση (10,9%). Συμβάντα Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού που μπορεί να παρατηρηθούν σε σχέση με το CRS περιλάμβαναν κολπική μαρμαρυγή, σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών, υπόταση, υποξία και HLH/MAS.

Από τους 184 ασθενείς, 45,1% των ασθενών έλαβαν τοσιλιζουμάμπη, 32,6% έλαβαν εφάπαξ δόση, ενώ 12,5% έλαβαν περισσότερες από 1 δόσεις τοσιλιζουμάμπης για τη θεραπεία του CRS. Συνολικά, σε όλα τα επίπεδα στοχευόμενης δόσης, το 15,8% των ασθενών έλαβε τουλάχιστον 1 δόση κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία του CRS. Από τους 92 ασθενείς, με στοχευόμενη δόση  $450 \times 10^6$  CAR-θετικών T κυττάρων, το 54,3% των ασθενών έλαβαν τοσιλιζουμάμπη και το 22,8% έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία του CRS. Για κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης και διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4.

#### *Νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες*

Στις ομαδοποιημένες μελέτες, από τους 184 ασθενείς, ανεξαρτήτως της αξιολόγησης της νευροτοξικότητας από τον ερευνητή, οι πιο συχνές νευρολογικές ή ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν κεφαλαλγία (28,8%), ζάλη (15,2%), συγχυτική κατάσταση (13,0%), αϋπνία (9,8%), άγχος (8,2%), τρόμο (8,2%) και υπνηλία (6,5%). Άλλες νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται σε μικρότερη συχνότητα και θεωρούνται κλινικά σημαντικές περιλάμβαναν αφασία (4,3%) και εγκεφαλοπάθεια (4,3%).

Η νευροτοξικότητα που ταυτοποιήθηκε από τους ερευνητές, η οποία ήταν η κύρια μέθοδος αξιολόγησης της νευροτοξικότητας που σχετίζεται με τα CAR T κύτταρα αποκλειστικά στη μελέτη KarMMa, παρατηρήθηκε στο 18,0% των 128 ασθενών που έλαβαν Abecma, συμπεριλαμβανομένου Βαθμού 3 στο 3,1% των ασθενών (χωρίς συμβάντα Βαθμού 4 ή 5). Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του πρώτου συμβάντος ήταν 2 ημέρες (εύρος: 1 έως 10). Η διάμεση διάρκεια ήταν 3 ημέρες (εύρος: 1 έως 26). Συνολικά, το 7,8% των ασθενών έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία της νευροτοξικότητας που σχετίζεται με τα CAR T κύτταρα, ενώ στη στοχευόμενη δόση των  $450 \times 10^6$  CAR-θετικών T κυττάρων, το 14,8% των ασθενών έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση κορτικοστεροειδών. Οι πιο συχνές εκδηλώσεις νευροτοξικότητας που αναγνωρίστηκαν από τον ερευνητή περιλάμβαναν συγχυτική κατάσταση (9,4%), εγκεφαλοπάθεια (5,5%), αφασία (4,7%), ψευδαισθήσεις (3,1%) και μεταβολές της νοητικής κατάστασης (3,1%). Για κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης και διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4.

#### *Εμπύρετη ουδετεροπενία και λοιμώξεις*

Στις ομαδοποιημένες μελέτες, εμφανίστηκαν λοιμώξεις στο 71,2% των ασθενών. Λοιμώξεις Βαθμού 3 ή 4 παρουσιάστηκαν στο 23,4% των ασθενών. Λοιμώξεις Βαθμού 3 ή 4 από ακαθόριστο παθογόνο παρουσιάστηκαν στο 17,9%, ιογενείς λοιμώξεις στο 7,1%, βακτηριακές λοιμώξεις στο 3,8% και μυκητιασικές λοιμώξεις στο 0,5% των ασθενών. Θανατηφόρες λοιμώξεις από ακαθόριστο παθογόνο αναφέρθηκαν στο 1,6% των ασθενών και το 0,5% των ασθενών παρουσίασε θανατηφόρα μυκητιασική ή ιογενή λοίμωξη. Για κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης και διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4.

Εμπύρετη ουδετεροπενία (Βαθμού 3 ή 4) παρατηρήθηκε στο 14,7% των ασθενών μετά την έγχυση του Abecma. Η εμπύρετη ουδετεροπενία ενδέχεται να είναι ταυτόχρονη με CRS. Για κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης και διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4.

#### *Παρατεταμένη κυτταροπενία*

Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν παρατεταμένες κυτταροπενίες μετά τη χημειοθεραπεία απομείωσης των λεμφοκυττάρων και την έγχυση του Abecma. Στις ομαδοποιημένες μελέτες, στο 34,8% από τους 178 ασθενείς που εκδήλωσαν ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4 και στο 72,7% από τους 110 ασθενείς που παρουσίασαν θρομβοπενία Βαθμού 3 ή 4 κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα μετά την έγχυση του Abecma δεν είχαν αποδράμει μέχρι την τελευταία αξιολόγηση κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα. Μεταξύ των 62 ασθενών με ουδετεροπενία που δεν είχε αποδράμει έως τον μήνα 1, το 82,3% ανάρρωσε από ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4 με διάμεσο χρόνο ανάρρωσης 1,9 μηνών από την έγχυση του Abecma. Από τους 80 ασθενείς με θρομβοπενία, η οποία δεν υποχώρησε έως τον



μήνα 1, το 71,3% των ασθενών ανάρρωσε από θρομβοπενία Βαθμού 3 ή 4, με διάμεσο χρόνο έως την ανάρρωση 2,2 μήνες. Για κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης και διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4.

#### Υπογαμμασφαιριναιμία

Υπογαμμασφαιριναιμία αναφέρθηκε στο 19,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Abecma στις ομαδοποιημένες μελέτες με διάμεσο χρόνο έως την εμφάνιση 100 ημέρες (εύρος 15 έως 326). Για κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης και διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4.

#### Ανοσογονικότητα

Το Abecma έχει τη δυνατότητα να επάγει anti-CAR αντισώματα. Σε κλινικές μελέτες, η χυμική ανοσογονικότητα του Abecma μετρήθηκε μέσω προσδιορισμού του anti-CAR αντισώματος στον ορό πριν και μετά τη χορήγηση. Στις ομαδοποιημένες μελέτες, το 4,3% των ασθενών ήταν θετικοί στην εξέταση για anti-CAR αντισώματα πριν από την έγχυση, ενώ anti-CAR αντισώματα μετά την έγχυση ανιχνεύτηκαν στο 50,5% των ασθενών. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η παρουσία anti-CAR αντισωμάτων πριν ή μετά την έγχυση επηρεάζει την κυτταρική έκπτυξη, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του Abecma.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία με το Abecma.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: δεν έχει ακόμα ορισθεί, κωδικός ATC: δεν έχει ακόμα ορισθεί

#### Μηχανισμός δράσης

Το Abecma είναι μια θεραπεία με T-λεμφοκύτταρα θετικά στον χιμαιρικό υποδοχέα αντιγόνου (CAR) που στοχεύει στο αντιγόνο ωρίμανσης των B λεμφοκυττάρων (BCMA), το οποίο εκφράζεται στην επιφάνεια των φυσιολογικών και των κακοηθών πλασματοκυττάρων. Η δομή CAR περιλαμβάνει μια περιοχή στόχου anti-BCMA scFv για αντιγονική ειδικότητα, μια διαμεμβρανική περιοχή, μια περιοχή ενεργοποίησης T κυττάρων CD3-zeta και μια περιοχή συνδιέγερσης 4-1BB. Η αντιγονοειδική ενεργοποίηση του Abecma έχει ως αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό των CAR-θετικών T κυττάρων, την έκκριση κυτταροκινών και την επακόλουθη κυτταρολυτική θανάτωση των κυττάρων που εκφράζουν το BCMA.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η KarMMa ήταν μια ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους, πολυκεντρική μελέτη που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Abecma σε ενήλικους ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα που είχαν λάβει τουλάχιστον 3 προηγούμενες θεραπείες κατά του μυελώματος, συμπεριλαμβανομένου ενός ανοσορρυθμιστικού παράγοντα, ενός αναστολέα πρωτεασώματος και ενός αντισώματος anti-CD38 και οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί στο τελευταίο σχήμα θεραπείας. Αποκλείστηκαν οι ασθενείς με μυέλωμα με συμμετοχή του ΚΝΣ, ιστορικό άλλων

θεραπειών που στοχεύουν το BCMA, θεραπείας με αλλογενή μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων ή προηγούμενης γονιδιακής θεραπείας ή άλλα γενετικά τροποποιημένα T-κύτταρα. Αποκλείστηκαν οι ασθενείς με ιστορικό διαταραχών του ΚΝΣ (όπως επιληπτικές κρίσεις), ανεπαρκή ηπατική λειτουργία, ανεπαρκή νεφρική λειτουργία, ανεπαρκή λειτουργία μυελού των οστών, ανεπαρκή καρδιακή λειτουργία, ανεπαρκή πνευμονική λειτουργία ή συνεχιζόμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά.

Η μελέτη περιλάμβανε τη φάση προκαταρκτικής θεραπείας (διαλογή, λευκαφαίρεση και θεραπεία γεφύρωσης [εάν απαιτείται]), (χημειοθεραπεία απομείωσης των λεμφοκυττάρων και έγχυση του Abecma) και τη φάση μετά τη θεραπεία (σε εξέλιξη) για τουλάχιστον 24 μήνες μετά την έγχυση του Abecma ή μέχρι την τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου, όποιο είχε μεγαλύτερη διάρκεια. Η περίοδος χημειοθεραπείας απομείωσης των λεμφοκυττάρων ήταν ένας κύκλος 3 ημερών με κυκλοφωσφαμίδη (300 mg/m<sup>2</sup> IV έγχυση ημερησίως για 3 ημέρες) και φλουδαραβίνη (30 mg/m<sup>2</sup> IV έγχυση ημερησίως για 3 ημέρες) ξεκινώντας 5 ημέρες πριν από την στοχευόμενη ημερομηνία της έγχυσης του Abecma. Οι ασθενείς νοσηλεύτηκαν για 14 ημέρες μετά την έγχυση του Abecma για την παρακολούθηση και τη διαχείριση πιθανού CRS και νευροτοξικότητας.

Από τους 140 ασθενείς που εντάχθηκαν (δηλ. υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση), 128 ασθενείς έλαβαν την έγχυση του Abecma. Από τους 140 ασθενείς, μόνο ένας δεν έλαβε το προϊόν λόγω αστοχίας στην παρασκευή. Έντεκα άλλοι ασθενείς δεν έλαβαν θεραπεία με Abecma λόγω απόφασης του ιατρού (n = 3), απόσυρσης του ασθενούς (n = 4), ανεπιθύμητων συμβάντων (n = 1), προοδευτικής νόσου (n = 1) ή θανάτου (n = 2) πριν από τη λήψη του Abecma.

Η αντικαρκινική θεραπεία για τον έλεγχο της νόσου (γεφύρωση) επιτράπη μεταξύ αφαίρεσης και απομείωσης των λεμφοκυττάρων, με την τελευταία δόση να χορηγείται τουλάχιστον 14 ημέρες πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας απομείωσης των λεμφοκυττάρων. Από τους 128 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Abecma, οι περισσότεροι (87,5%) έλαβαν αντικαρκινική θεραπεία για τον έλεγχο της νόσου κατά τη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή.

Οι στοχευόμενες δόσεις στην κλινική μελέτη ήταν 150, 300 ή 450 x 10<sup>6</sup> CAR-θετικά T κύτταρα ανά έγχυση. Το επιτρεπόμενο εύρος δόσης ήταν 150 έως 540 x 10<sup>6</sup> CAR-θετικά T κύτταρα. Ο Πίνακας 4 παρακάτω δείχνει τα στοχευόμενα επίπεδα δόσης που χρησιμοποιήθηκαν στην κλινική μελέτη με βάση το σύνολο των CAR-θετικών T κυττάρων και το αντίστοιχο εύρος της πραγματικής δόσης που χορηγήθηκε οριζόμενη ως CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα.

**Πίνακας 4. Συνολική δόση CAR-θετικών T κυττάρων με το αντίστοιχο εύρος δόσης των CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων (x10<sup>6</sup>)**

Στοχευόμενη δόση με βάση το σύνολο των CAR-θετικών T κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων τόσο των βιώσιμων όσο και των μη βιώσιμων κυττάρων (x10 <sup>6</sup> )	CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα (x10 <sup>6</sup> ) (ελάχ., μέγ.)
150	133 έως 181
300	254 έως 299
450	307 έως 485

Ο Πίνακας 5 συνοψίζει τα χαρακτηριστικά των ασθενών και της νόσου κατά την έναρξη της μελέτης για τον πληθυσμό που εντάχθηκε και έλαβε θεραπεία στη μελέτη.

**Πίνακας 5. Δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά της νόσου για τον πληθυσμό της μελέτης**

Χαρακτηριστικό	Σύνολο ενταγμένων ασθενών (N = 140)	Σύνολο ασθενών που έλαβαν θεραπεία (N = 128)
<b>Ηλικία (έτη)</b>		
Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	60,5 (33, 78)	60,5 (33, 78)
≥ 65 ετών, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 ετών, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
<b>Φύλο, άρρενες, n (%)</b>	82 (58,6)	76 (59,4)
<b>Φυλή, n (%)</b>		
Ασιάτες	3 (2,1)	3 (2,3)
Μαύροι	8 (5,7)	6 (4,7)
Λευκοί	113 (80,7)	103 (80,5)
<b>Κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG, n (%)</b>		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 <sup>α</sup>	3 (2,1)	3 (2,3)
<b>Ασθενείς με εξωμυελικό πλάσματοκύττωμα, n (%)</b>	52 (37,1)	50 (39,1)
<b>Χρόνος από την αρχική διάγνωση (έτη), διάμεσος (ελάχ., μέγ.)</b>	6 (1,0, 17,9)	6 (1,0, 17,9)
<b>Προηγούμενη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων, n (%)</b>	131 (93,6)	120 (93,8)
<b>Αρχικός κυτταρογενετικός υψηλός κίνδυνος<sup>β,γ</sup></b>	46 (32,9)	45 (35,2)
<b>Αναθεωρημένο στάδιο ISS κατά την έναρξη (που προκύπτει)<sup>δ</sup>, n (%)</b>		
Στάδιο I	14 (10,0)	14 (10,9)
Στάδιο II	97 (69,3)	90 (70,3)
Στάδιο III	26 (18,6)	21 (16,4)
Μη γνωστό	3 (2,1)	3 (2,3)
<b>Αριθμός προηγούμενων θεραπειών κατά του μυελώματος<sup>ε</sup>, διάμεσος (ελάχιστος, μέγιστος)</b>	6 (3, 17)	6 (3, 16)
<b>Τριπλή ανθεκτικότητα<sup>στ</sup>, n (%)</b>	117 (83,6)	108 (84,4)
<b>Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min), n (%)</b>		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 έως < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 έως < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 έως < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

μεγ. = μέγιστο, ελάχ. = ελάχιστο

<sup>α</sup> Αυτοί οι ασθενείς είχαν βαθμολογίες ECOG < 2 κατά τον έλεγχο για επιλεξιμότητα, αλλά στη συνέχεια παρουσιάστηκε επιδείνωση της βαθμολογίας ECOG ≥ 2 κατά την έναρξη της μελέτης πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας LD.

<sup>β</sup> Η κυτταρογενετική ανωμαλία στην έναρξη της μελέτης βασίστηκε στην αρχική κυτταρογενετική ανάλυση από το κεντρικό εργαστήριο, εάν διατίθεται. Εάν η κυτταρογενετική ανάλυση από το κεντρικό εργαστήριο δεν ήταν διαθέσιμη ή δεν ήταν γνωστή, χρησιμοποιήθηκε η κυτταρογενετική ανάλυση πριν από τη διαλογή.

<sup>γ</sup> Υψηλός κίνδυνος που ορίζεται ως διαγραφή στο χρωμόσωμα 17p (del[17p]), μετατόπιση που περιλαμβάνει τα χρωμοσώματα 4 και 14 (t[4;14]) ή μετατόπιση που περιλαμβάνει τα χρωμοσώματα 14 και 16 (t[14;16]).

<sup>δ</sup> Το αναθεωρημένο στάδιο ISS προέκυψε από τη χρήση του αρχικού σταδίου ISS, την κυτταρογενετική ανωμαλία και την γαλακτική αφυδρογονάση ορού.

<sup>ε</sup> Η επαγωγή με ή χωρίς μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων και με ή χωρίς θεραπεία συντήρησης θεωρήθηκε μονοθεραπεία.

<sup>στ</sup> Τριπλή ανθεκτικότητα είναι η ανθεκτικότητα ως προς έναν ανοσορρυθμιστικό παράγοντα, έναν αναστολέα πρωτεασώματος και ένα αντίσωμα anti-CD38.

Ο διάμεσος χρόνος από τη λευκαφαίρεση έως τη διαθεσιμότητα του προϊόντος ήταν 32 ημέρες (εύρος: 24 έως 55 ημέρες) και ο διάμεσος χρόνος από τη λευκαφαίρεση έως την έγχυση ήταν 40 ημέρες (εύρος: 33 έως 79 ημέρες). Η διάμεση πραγματική δόση που λήφθηκε για όλες τις στοχευόμενες δόσεις στην κλινική μελέτη ήταν  $315,3 \times 10^6$  CAR-θετικά T κύτταρα (εύρος: 150,5 έως 518,4).

Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR), το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR) και τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR), όπως καθορίστηκε από μια ανεξάρτητη επιτροπή ελέγχου. Άλλα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν την ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο (MRD) με τη χρήση αλληλούχισης επόμενης γενιάς (NGS).

Τα δεδομένα ως προς την αποτελεσματικότητα για όλες τις στοχευόμενες δόσεις στην κλινική μελέτη (150 έως  $450 \times 10^6$  θετικά T κύτταρα) παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 19,9 μήνες για όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Abecma.

Πίνακας 6. Σύνοψη της αποτελεσματικότητας βάσει της μελέτης KarMMA

	Ενταγμένοι ασθενείς <sup>α</sup>  (N = 140)	Υπό θεραπεία πληθυσμός Στοχευόμενη δόση του Abecma (CAR-θετικά T κύτταρα)			
		150 x 10 <sup>6β</sup> (N = 4)	300 x 10 <sup>6</sup> (N = 70)	450 x 10 <sup>6</sup> (N = 54)	Σύνολο 150 έως 450 x 10 <sup>6</sup> (N = 128)
<b>Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (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>γ</sup>	59,4, 74,9	6,8, 93,2	56,4, 79,1	68,6, 90,7	65,8, 81,1
<b>CR ή καλύτερη, 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>γ</sup>	22,4, 37,6	0,6, 80,6	18,4, 40,6	25,9, 53,1	24,7, 40,9
<b>VGPR ή καλύτερη, 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>γ</sup>	40,3, 56,9	6,8, 93,2	32,4, 56,7	50,6, 77,3	44,5, 61,8
<b>MRD-αρνητική κατάσταση<sup>δ</sup> και ≥ CR</b>					
<b>Με βάση τους υπό θεραπεία ασθενείς</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>Χρόνος έως την ανταπόκριση, n</b>	<b>94</b>	<b>2</b>	<b>48</b>	<b>44</b>	<b>94</b>
Διάμεσος (μήνες)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Ελάχ., μέγ.	0,5, 8,8	1,0, 1,0	0,5, 8,8	0,9, 2,0	0,5, 8,8
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης (PR ή καλύτερη)<sup>ε</sup>, n</b>	<b>94</b>	<b>2</b>	<b>48</b>	<b>44</b>	<b>94</b>
Διάρκηση (μήνες)	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 = χιμαιρικός αντιγονικός υποδοχέας, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ανταπόκριση, MRD = ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος, ME = μη αξιολογήσιμη, PR = μερική ανταπόκριση, sCR = αυστηρά πλήρης ανταπόκριση, VGPR = πολύ καλή μερική ανταπόκριση.

<sup>α</sup> Όλοι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση.

<sup>β</sup> Η δόση 150 x 10<sup>6</sup> CAR-θετικών T κυττάρων δεν αποτελεί μέρος του εγκεκριμένου εύρους δόσης.

<sup>γ</sup> Για το σύνολο («υπό θεραπεία πληθυσμός» και «ενταγμένος πληθυσμός»): CI κατά Wald. Για μεμονωμένα επίπεδα στοχευόμενης δόσης: Ακριβές CI κατά Clopper-Pearson.

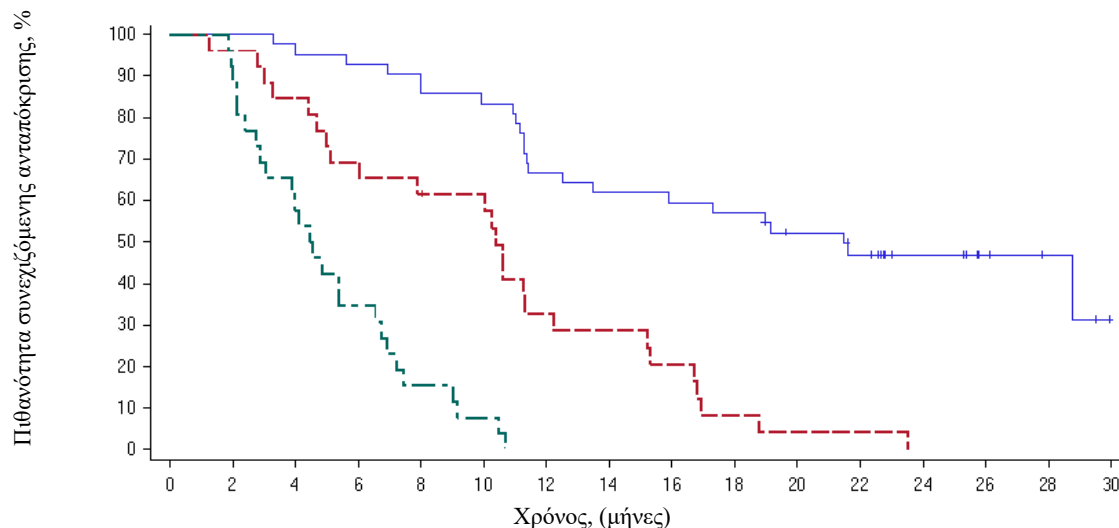
<sup>δ</sup> Με βάση όριο 10<sup>-5</sup> χρησιμοποιώντας έναν προσδιορισμό αλληλούχισης επόμενης γενιάς. Το 95% CI για το ποσοστό αρνητικότητας σε MRD χρησιμοποιεί το ακριβές CI κατά Clopper-Pearson, τόσο για τα μεμονωμένα επίπεδα στοχευόμενης δόσης όσο και για τον υπό θεραπεία πληθυσμό.

<sup>ε</sup> Μέσο και 95% CI βάσει της προσέγγισης Kaplan-Meier.

Σημείωση: Η στοχευόμενη δόση είναι 450 x 10<sup>6</sup> CAR-θετικά T κύτταρα με εύρος μεταξύ 150 έως 540 x 10<sup>6</sup> CAR-θετικά T κύτταρα. Η δόση 150 x 10<sup>6</sup> CAR-θετικών T κυττάρων δεν αποτελεί μέρος του εγκεκριμένου εύρους δόσης.

Η καμπύλη Kaplan-Meier για την διάρκεια ανταπόκρισης ανά βέλτιστη συνολική ανταπόκριση παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.

**Εικόνα 1. Καμπύλη Kaplan-Meier για την διάρκεια ανταπόκρισης βάσει της αξιολόγησης ανεξάρτητης επιτροπής ανταπόκρισης σύμφωνα με τα κριτήρια IMWG – ανά βέλτιστη συνολική ανταπόκριση (πληθυσμός υπό θεραπεία με Abecma)**



CR ή καλύτερη	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 ή καλύτερη: Ασθενείς: 42, Συμβάντα: 23, Διάμεσος: 21,45 (95% CI: 12,52,NE)
- - - VGPR: Ασθενείς: 26, Συμβάντα: 25, Διάμεσος: 10,38 (95% CI: 5,09, 12,22)
- - - PR: Ασθενείς: 26, Συμβάντα: 26, Διάμεσος: 4,50 (95% CI: 2,86, 6,54)

CI= διάστημα εμπιστοσύνης, IMWG = Διεθνής Ομάδα Εργασίας για το Μυέλωμα. Στην εικόνα 1, συμπεριλαμβάνονται δύο ασθενείς που έλαβαν δόση 150 x 10<sup>6</sup> CAR-θετικών T κυττάρων, η οποία δεν αποτελεί μέρος του εγκεκριμένου εύρους δόσης.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### Ηλικιωμένοι

Στην κλινική δοκιμή για το Abecma, 48 (34,3%) ασθενείς στη μελέτη KarMMa ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και 5 ήταν (3,6%) ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτεροι (βλ. Πίνακα 5). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του Abecma μεταξύ αυτών των ασθενών και των ασθενών ηλικίας κάτω των 65 ετών.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Abecma σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία των νεοπλασμάτων από ώριμα Β-κύτταρα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την έγχυση του Abecma, τα CAR-θετικά T κύτταρα πολλαπλασιάζονται και υποβάλλονται σε ταχεία έκπτυξη πολλαπλών λογαρίθμων, ακολουθούμενη από διεκθετική μείωση. Ο διάμεσος χρόνος έως τη μέγιστη έκπτυξη στο περιφερικό αίμα (T<sub>max</sub>) ήταν 11 ημέρες μετά την έγχυση.

Το Abecma μπορεί να παραμείνει στο περιφερικό αίμα έως και 1 έτος μετά την έγχυση.

Τα διαγονιδιακά επίπεδα του Abecma συσχετίστηκαν θετικά με την αντικειμενική ανταπόκριση του όγκου (μερική ανταπόκριση ή καλύτερη ανταπόκριση). Τα διάμεσα επίπεδα  $C_{max}$  στους ανταποκρινόμενους (N = 93) ήταν περίπου 4,5 φορές υψηλότερα σε σύγκριση με τα αντίστοιχα επίπεδα σε μη ανταποκρινόμενους (N = 34). Η διάμεση  $AUC_{0-28\text{ημέρες}}$  στους ανταποκρινόμενους ασθενείς (N = 93) ήταν περίπου 5,5 φορές υψηλότερη από τους μη ανταποκρινόμενους (N = 32).

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν διεξήχθησαν μελέτες ηπατικής και νεφρικής δυσλειτουργίας για το Abecma.

#### *Επιδράσεις ηλικίας, βάρους, φύλου ή φυλής*

Η ηλικία (εύρος: 33 έως 78 ετών) δεν είχε καμία επίδραση στις παραμέτρους έκπτυξης του Abecma. Η φαρμακοκινητική του Abecma σε ασθενείς κάτω των 18 ετών δεν έχει αξιολογηθεί.

Ασθενείς με μικρότερο σωματικό βάρος είχαν υψηλότερη κυτταρική έκπτυξη. Λόγω της υψηλής μεταβλητότητας στη φαρμακοκινητική κυτταρική έκπτυξη, η συνολική επίδραση του σωματικού βάρους στις παραμέτρους έκπτυξης του Abecma δεν θεωρείται κλινικά συναφής.

Το φύλο δεν είχε επίδραση στις παραμέτρους έκπτυξης του Abecma.

Η φυλή και η εθνικότητα δεν είχαν σημαντική επίδραση στις παραμέτρους έκπτυξης του Abecma.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Το Abecma περιέχει τροποποιημένα ανθρώπινα T κύτταρα, συνεπώς δεν υπάρχουν αντιπροσωπευτικές *in vitro* δοκιμασίες, *ex vivo* μοντέλα ή *in vivo* μοντέλα που να μπορούν να εξασφαλίσουν αξιόπιστες πληροφορίες σχετικά με τα τοξικολογικά χαρακτηριστικά του ανθρώπινου προϊόντος. Ως εκ τούτου, δεν έχουν πραγματοποιηθεί οι συμβατικές τοξικολογικές μελέτες που χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη φαρμάκων. Δεν πραγματοποιήθηκαν αξιολογήσεις γονοτοξικότητας και μελέτες καρκινογένεσης.

*In vitro* μελέτες έκπτυξης από υγιείς δότες και ασθενείς δεν έδειξαν στοιχεία μετασχηματισμού ή/και αθανатоποίησης ούτε επιλεκτική ενσωμάτωση κοντά στα γονίδια ενδιαφέροντος στα T κύτταρα του Abecma.

Δεδομένης της φύσης του προϊόντος, δεν διεξήχθησαν μη κλινικές μελέτες για τη γονιμότητα, την αναπαραγωγή και την ανάπτυξη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

CryoStor CS10  
Νάτριο χλωριούχο  
Νάτριο γλυκονικό  
Νάτριο οξικό τριυδρικό  
Κάλιο χλωριούχο  
Μαγνήσιο χλωριούχο  
Ύδωρ για ενέσιμα

## 6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

Το Abecma παραμένει σταθερό για 1 χρόνο όταν αποθηκεύεται εντός της αέριας φάσης υγρού αζώτου ( $\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Κάθε σάκος πρέπει να εγχέεται εντός 1 ώρας από την έναρξη της απόψυξης. Μετά την απόψυξη, ο όγκος του προϊόντος που προορίζεται για έγχυση πρέπει να παραμένει σε θερμοκρασία δωματίου ( $20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη εντός της αέριας φάσης υγρού αζώτου ( $\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) και διατηρήστε το κατεψυγμένο έως ότου ο ασθενής είναι έτοιμος για θεραπεία, ώστε να διασφαλίζεται ότι τα βιώσιμα ζώντα αυτόλογα κύτταρα είναι διαθέσιμα προς χορήγηση στον ασθενή. Το προϊόν ΔΕΝ πρέπει να καταψύχεται εκ νέου μετά την απόψυξη.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την απόψυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Σάκος(οι) κρυσταλλοποίησης από συμπολυμερές αιθυλενο-οξικού βινυλίου με σφραγισμένο σωλήνα προσθήκης που περιέχει 10-30 ml (σάκος 50 ml), 30-70 ml (σάκος 250 ml) ή 55-100 ml (σάκος 500 ml) διασποράς κυττάρων.

Κάθε σάκος κρυσταλλοποίησης είναι συσκευασμένος σε ξεχωριστή μεταλλική κασέτα

Μία ατομική θεραπευτική δόση αποτελείται από 1 ή περισσότερους σάκους έγχυσης του ίδιου μεγέθους και όγκου πλήρωσης.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το Abecma θα πρέπει να μεταφέρεται εντός του κέντρου θεραπείας σε κλειστούς, αδιάρρηκτους, στεγανούς περιέκτες.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ανθρώπινα κύτταρα αίματος. Οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το Abecma θα πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν γάντια και γυαλιά), για την αποφυγή της πιθανότητας μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων.

Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση

Πριν από την έγχυση του Abecma, πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στα αναγνωριστικά στοιχεία του ασθενούς στην(στις) κασέτα(ες) και στον(στους) σάκο(ους)/έγχυση του Abecma και στο πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfC). Ο σάκος έγχυσης Abecma δεν πρέπει να αφαιρείται από την κασέτα, εάν οι πληροφορίες που αναγράφονται στην ειδική για τον ασθενή επισήμανση δεν αντιστοιχούν στον ασθενή για τον οποίο προορίζεται το προϊόν. Πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με την εταιρεία, εάν παρουσιάζονται αποκλίσεις μεταξύ των επισημάνσεων και των αναγνωριστικών στοιχείων ασθενούς.



Σε περίπτωση που λάβετε περισσότερους από έναν σάκους έγχυσης για θεραπεία, αποψύξτε τους σάκους έγχυσης έναν-έναν κάθε φορά. Ο χρόνος απόψυξης του Abecma και η έγχυση πρέπει να συντονίζονται. Ο χρόνος έναρξης της έγχυσης θα πρέπει να επιβεβαιώνεται εκ των προτέρων και να προσαρμόζεται ως προς την απόψυξη, ώστε το Abecma να είναι διαθέσιμο προς έγχυση όταν ο ασθενής είναι έτοιμος.

### Απόψυξη

- Αφαιρέστε τον σάκο έγχυσης του Abecma από την κασέτα και ελέγξτε τον σάκο έγχυσης για τυχόν παραβιάσεις της ακεραιότητας του περιέκτη, όπως για σκισίματα ή ρωγμές πριν από την απόψυξη. Εάν ο σάκος έγχυσης φαίνεται να έχει καταστραφεί ή να έχει διαρροή, δεν θα πρέπει να πραγματοποιηθεί έγχυση και θα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό αποβλήτων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.
- Τοποθετήστε τον σάκο έγχυσης στο εσωτερικό ενός δεύτερου στείρου σάκου.
- Αποψύξτε το Abecma στους 37 °C περίπου χρησιμοποιώντας μια εγκεκριμένη συσκευή απόψυξης ή υδατόλουτρο έως ότου να μην υπάρχει ορατός πάγος στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με ήπιες κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για τη διασπορά των μαζών του κυτταρικού υλικού. Εάν εξακολουθούν να υπάρχουν ορατές μάζες κυττάρων, συνεχίστε να αναμειγνύετε με ήπιες κινήσεις το περιεχόμενο του σάκου. Οι μικρές μάζες κυτταρικού υλικού αναμένεται να διασπαρούν με την ήπια χειροκίνητη ανάμιξη. Το Abecma δεν πρέπει να εκπλένεται, να φυγοκεντρείται και/ή να επανεναιωρείται σε νέα μέσα πριν από την έγχυση.

### Χορήγηση του Abecma

- Προβείτε σε πλήρωση της σωλήνωσης του σετ έγχυσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) πριν από την έγχυση.
- Εγχύστε το Abecma εντός 1 ώρας από την έναρξη της απόψυξης με την ταχύτητα ροής που επιτρέπει η βαρύτητα.
- Μετά την έγχυση ολόκληρου του περιεχομένου του σάκου έγχυσης, εκπλύνετε τη σωλήνωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) με τον ίδιο ρυθμό έγχυσης, ώστε να διασφαλιστεί ότι έχει χορηγηθεί όλο το προϊόν.
- Ακολουθήστε την ίδια διαδικασία για όλους τους επόμενους σάκους έγχυσης για τους ασθενείς που έχουν ταυτοποιηθεί.

### Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για τη διάθεση του φαρμακευτικού προϊόντος

Ο χειρισμός και η απόρριψη του αχρησιμοποίητου φαρμακευτικού προϊόντος και όλων των υλικών που έχουν έρθει σε επαφή με το Abecma (στερεά και υγρά απόβλητα) θα πρέπει να γίνονται όπως για τα δυνητικά μολυσματικά απόβλητα σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες χειρισμού υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

### Ακούσια έκθεση

Σε περίπτωση ακούσιας έκθεσης, θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες χειρισμού υλικών ανθρώπινης προέλευσης. Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά που ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το Abecma πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/21/1539/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Αύγουστος 2021

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

<MM/EEEE>

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

Celgene Corporation  
Building S12  
556 Morris Avenue  
Summit, NJ 07901  
Ηνωμένες Πολιτείες

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

### **Βασικά στοιχεία:**

#### Διαθεσιμότητα τοσιλιζουμάμπης και ειδικευση της μονάδας μέσω του προγράμματος ελεγχόμενης διανομής

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι τα νοσοκομεία και τα συσχετιζόμενα με αυτά κέντρα που διανέμουν το Abecma είναι ειδικευμένα σύμφωνα με το συμφωνημένο πρόγραμμα διανομής:

- θα διασφαλίσει επιτόπου, άμεση πρόσβαση σε μία δόση τοσιλιζουμάμπης ανά ασθενή πριν από την έγχυση του Abecma. Το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε μια επιπλέον δόση τοσιλιζουμάμπης σε διάστημα 8 ωρών από κάθε προηγούμενη δόση. Στην απίθανη περίπτωση που η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναγράφεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, θα διασφαλίσει ότι υπάρχουν στο κέντρο κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα, αντί της τοσιλιζουμάμπης, για την αντιμετώπιση του CRS.
- οι επαγγελματίες υγείας (ΕΥ) που εμπλέκονται στη θεραπεία ενός ασθενούς έχουν ολοκληρώσει το εκπαιδευτικό πρόγραμμα.

#### Εκπαιδευτικό πρόγραμμα

Πριν από την κυκλοφορία του Abecma σε κάθε κράτος μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει με την εθνική αρμόδια αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού.

#### *Εκπαιδευτικό πρόγραμμα για τους ΕΥ*

Όλοι οι ΕΥ που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να διανείμουν και να χορηγήσουν το Abecma θα λάβουν έναν οδηγό επαγγελματιών υγείας, που θα περιέχει πληροφορίες σχετικά με:

- την ταυτοποίηση του CRS και των σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών,
- τη διαχείριση του CRS και των σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών,
- την επαρκή παρακολούθηση του CRS και των σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών,
- την παροχή όλων των συναφών πληροφοριών στους ασθενείς,
- τη διασφάλιση άμεσης, επιτόπιας πρόσβασης σε μία δόση τοσιλιζουμάμπης ανά ασθενή πριν από την έγχυση του Abecma. Το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε μία πρόσθετη δόση τοσιλιζουμάμπης εντός 8 ωρών από κάθε προηγούμενη δόση. Στην απίθανη περίπτωση που η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναγράφεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, θα διασφαλίζεται ότι υπάρχουν στο κέντρο κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα για την αντιμετώπιση του CRS,
- τα στοιχεία επικοινωνίας για την εξέταση δείγματος όγκου μετά την εμφάνιση δευτεροπαθούς κακοήθειας με προέλευση από τα T κύτταρα,
- την παροχή πληροφοριών σχετικά με τη μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας και σχετικά με τη σημασία της συμμετοχής σε μια τέτοια μελέτη,
- τη διασφάλιση της επαρκούς και κατάλληλης αναφοράς των ανεπιθύμητων ενεργειών,
- τη διασφάλιση της παροχής αναλυτικών οδηγιών σχετικά με τη διαδικασία απόψυξης.

#### *Εκπαιδευτικό πρόγραμμα για ασθενείς*

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν το Abecma θα λάβουν μια κάρτα ασθενούς, που θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- τους κινδύνους του CRS και των σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με το Abecma
- την ανάγκη αναφοράς των συμπτωμάτων των πιθανολογούμενων CRS και NT στον θεράποντα ιατρό τους αμέσως
- την ανάγκη παραμονής κοντά στο σημείο λήψης του Abecma για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση του Abecma
- την ανάγκη να έχουν την κάρτα ασθενούς μαζί τους ανά πάσα στιγμή

- μια υπενθύμιση προς τους ασθενείς να δείχνουν την κάρτα ασθενούς σε κάθε ΕΥ, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων έκτακτης ανάγκης, και ένα μήνυμα για τους ΕΥ ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί το Abecma
  - πεδία για την καταγραφή των στοιχείων επικοινωνίας του συνταγογραφούντος και του αριθμού παρτίδας.
- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
<p>Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Abecma σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα που έχουν λάβει τουλάχιστον τρεις προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων ενός ανοσορρυθμιστικού παράγοντα, ενός αναστολέα πρωτεασώματος και ενός αντισώματος anti-CD38 και οι οποίοι εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου κατά την τελευταία θεραπεία, ο ΚΑΚ θα διεξάγει μια προοπτική μελέτη με βάση δεδομένα από ένα μητρώο, σύμφωνα με ένα συμφωνημένο πρωτόκολλο, και να υποβάλει τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής.</p>	<p>Οι ενδιάμεσες εκθέσεις θα πρέπει να υποβληθούν σύμφωνα με ΣΔΚ.</p> <p>Τελική έκθεση: Α' Τρίμηνο 2043</p>

#### **Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
<p>Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Abecma σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα που έχουν λάβει τουλάχιστον τρεις προηγούμενες θεραπείες, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα αποτελέσματα της μελέτης φάσης 3 KarMMa-3 (MM-003), η οποία συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Abecma έναντι καθιερωμένων σχημάτων σε ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα.</p>	<p>Ιανουάριος 2024</p>

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ (ΚΑΣΕΤΑ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Abecma 260 - 500 x 10<sup>6</sup> κύτταρα διασπορά για έγχυση  
idecabtagene vicleucel (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Αυτόλογα ανθρώπινα T κύτταρα γενετικά τροποποιημένα *ex vivo* με χρήση λεντικού φορέα που κωδικοποιεί έναν χιμαϊρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR) που αναγνωρίζει το BCMA.  
Περιέχει 260 - 500 x 10<sup>6</sup> CAR+ βιώσιμα T κύτταρα.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης: CryoStor CS10, νάτριο χλωριούχο, νάτριο γλυκονικό, νάτριο οξικό τριυδρικό, κάλιο χλωριούχο, μαγνήσιο χλωριούχο, ύδωρ για ενέσιμα. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διασπορά για έγχυση  
10-30 ml ανά σάκο  
30-70 ml ανά σάκο  
55-100 ml ανά σάκο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Μην ακτινοβολείτε.  
Ενδοφλέβια χρήση.  
Αναμίξτε με ήπιες κινήσεις το περιεχόμενο του σάκου κατά την απόψυξη.  
ΜΗ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.  
ΔΙΑΚΟΨΤΕ, επιβεβαιώστε το αναγνωριστικό ασθενούς.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην κατάψυξη σε φάση ατμών υγρού αζώτου ( $\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).  
Μην αποψύχετε το προϊόν μέχρι τη χρήση.  
Μην καταψύχετε εκ νέου.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικώς τροποποιημένα ανθρώπινα κύτταρα αίματος.  
Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό των αποβλήτων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/21/1539/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ****SEC:**

Όνομα:

Επώνυμο:

Ημερομηνία γέννησης ασθενούς:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lot:

ID σάκου:

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δεν εφαρμόζεται.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Δεν εφαρμόζεται.

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**  
**ΣΑΚΟΣ ΕΓΧΥΣΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Abecma 260 - 500 x 10<sup>6</sup> κύτταρα διασπορά για έγχυση  
idecabtagene vicleucel (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Αυτόλογα ανθρώπινα T κύτταρα γενετικά τροποποιημένα *ex vivo* με χρήση λεντικού φορέα που κωδικοποιεί έναν χιμαϊρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR) που αναγνωρίζει το BCMA.  
Περιέχει 260 - 500 x 10<sup>6</sup> CAR+ βιώσιμα T κύτταρα

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης: CryoStor CS10, νάτριο χλωριούχο, νάτριο γλυκονικό, νάτριο οξικό τριυδρικό, κάλιο χλωριούχο, μαγνήσιο χλωριούχο, ύδωρ για ενέσιμα. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διασπορά για έγχυση  
10-30 ml ανά σάκο  
30-70 ml ανά σάκο  
55-100 ml ανά σάκο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Μην ακτινοβολείτε.  
Ενδοφλέβια χρήση.  
Αναμίξτε με ήπιες κινήσεις το περιεχόμενο του σάκου κατά την απόψυξη.  
ΜΗ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην κατάψυξη σε φάση ατμών υγρού αζώτου ( $\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).  
Μην αποψύχετε το προϊόν μέχρι τη χρήση.  
Μην καταψύχετε εκ νέου.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένα ανθρώπινα κύτταρα αίματος.  
Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό των αποβλήτων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/21/1539/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Όνομα:  
Επώνυμο:  
Ημερομηνία γέννησης ασθενούς:  
Aph ID/DIN:  
JOIN:  
Lot:  
ID σάκου:

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δεν εφαρμόζεται.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Δεν εφαρμόζεται.

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΕΓΧΥΣΗΣ (RfIC) ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ ΣΕ ΚΑΘΕ ΑΠΟΣΤΟΛΗ ΓΙΑ ΕΝΑΝ ΑΣΘΕΝΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Abecma 260 - 500 x 10<sup>6</sup> κύτταρα διασπορά για έγχυση  
idecabtagene vicleucel (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Αυτόλογα ανθρώπινα T κύτταρα γενετικώς τροποποιημένα *ex vivo* με χρήση λεντικού φορέα που κωδικοποιεί έναν χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR) που αναγνωρίζει το BCMA.

**3. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ ΚΑΙ ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ID σάκου προς χορήγηση	Πραγματικός όγκος πλήρωσης (ml)*	Αριθμός CAR+ βιώσιμων T κυττάρων ανά σάκο
ID σάκου:		
ID σάκου: <input type="checkbox"/> Δ/Ε		
ID σάκου: <input type="checkbox"/> Δ/Ε		
ID σάκου: <input type="checkbox"/> Δ/Ε		
ID σάκου: <input type="checkbox"/> Δ/Ε		
ID σάκου: <input type="checkbox"/> Δ/Ε		
ID σάκου: <input type="checkbox"/> Δ/Ε		
ID σάκου: <input type="checkbox"/> Δ/Ε		
Συνολικός αριθμός σάκων προς χορήγηση	Συνολικός όγκος δόσης	Δόση (συνολικός αριθμός CAR+ βιώσιμων T κυττάρων)

\*Ο πραγματικός όγκος είναι ο όγκος του πληρωθέντος φαρμακευτικού προϊόντος εντός κάθε σάκου και μπορεί να μην είναι ο ίδιος με τον στοχευόμενο όγκο που παρατίθεται στην επισήμανση του σάκου του φαρμακευτικού προϊόντος.

**4. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**5. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

ΦΥΛΑΞΤΕ ΑΥΤΟ ΤΟ ΕΓΓΡΑΦΟ ΚΑΙ ΦΡΟΝΤΙΣΤΕ ΝΑ ΤΟ ΕΧΕΤΕ ΔΙΑΘΕΣΙΜΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΑΒΕΣΜΑ.

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

**6. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Δεν εφαρμόζεται.

**7. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΤΙΔΑ**

Πληροφορίες προϊόντος και δόσης

Παρασκευάζεται από:	
Ημερομηνία παρασκευής:	
Ημερομηνία λήξης:	
Ποσοστό βιωσιμότητας κυττάρων:	

**8. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικώς τροποποιημένα ανθρώπινα κύτταρα αίματος. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό των αποβλήτων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

**9. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Πληροφορίες ασθενούς

Όνομα:		Επώνυμο:	
Ημερομηνία γέννησης:		Αριθ. παρτίδας:	
JOIN:		Χώρα:	
APH ID/DIN:			
SEC:			

**10. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**11. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/21/1539/001



## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Abecma 260 - 500 x 10<sup>6</sup> κύτταρα διασπορά για έγχυση idecabtagene vicleucel (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια κάρτα ειδοποίησης ασθενούς. Διαβάστε την προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες.
- Να επιδεικνύετε πάντοτε την κάρτα ειδοποίησης ασθενούς στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας όταν τους βλέπετε ή εάν πάτε στο νοσοκομείο.
- Εάν έχετε οποιοσδήποτε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Abecma και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Abecma
3. Πώς χορηγείται το Abecma
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Abecma
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Abecma και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Abecma

Το Abecma είναι ένας τύπος φαρμάκου που ονομάζεται «γενετικά τροποποιημένη κυτταρική θεραπεία». Η δραστική ουσία στο φάρμακο είναι το idcabtagene vicleucel, το οποίο παρασκευάζεται από τα δικά σας λευκά αιμοσφαίρια, τα οποία λέγονται T κύτταρα.

##### Ποια είναι η χρήση του Abecma

Το Abecma χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με πολλαπλό μυέλωμα, που είναι καρκίνος του μυελού των οστών.

Χορηγείται όταν οι προηγούμενες θεραπείες για τον καρκίνο σας δεν ήταν αποτελεσματικές ή ο καρκίνος έχει επανεμφανιστεί.

##### Πώς δρα το Abecma

Τα λευκά αιμοσφαίρια λαμβάνονται από το αίμα σας και τροποποιούνται γενετικά για να μπορέσουν να στοχεύσουν τα κύτταρα του μυελώματος στον οργανισμό σας.

Όταν το Abecma εγχέεται στο αίμα σας, τα τροποποιημένα λευκά αιμοσφαίρια θα θανατώσουν τα κύτταρα του μυελώματος.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Abecma

### Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Abecma

- σε περίπτωση αλλεργίας σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικοί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.
- σε περίπτωση αλλεργίας σε οποιοδήποτε από τα συστατικά των φαρμάκων που θα σας χορηγηθούν για χημειοθεραπεία απομείωσης κυττάρων, η οποία χρησιμοποιείται για την προετοιμασία του οργανισμού σας για τη θεραπεία με το Abecma.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

#### Πριν σας χορηγηθεί το Abecma, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν

- έχετε τυχόν πνευμονικά ή καρδιακά προβλήματα.
- έχετε χαμηλή αρτηριακή πίεση.
- έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων κατά τους τελευταίους 4 μήνες.
- έχετε σημεία ή συμπτώματα νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή. Αυτό συμβαίνει όταν τα μεταμοσχευμένα κύτταρα επιτίθενται στο σώμα σας, προκαλώντας συμπτώματα όπως εξάνθημα, ναυτία, έμετο, διάρροια και αίμα στα κόπρανα.
- έχετε λοίμωξη. Η λοίμωξη θα αντιμετωπιστεί πριν σας χορηγηθεί το Abecma.
- παρατηρήσετε ότι τα συμπτώματα του καρκίνου σας επιδεινώνονται. Στο μυέλωμα, αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, αίσθημα αδυναμίας, πόνο στα οστά, ανεξήγητη απώλεια βάρους.
- πάσχετε από λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), ηπατίτιδα Β ή C ή λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV).
- κάνατε εμβολιασμό τις προηγούμενες 6 εβδομάδες ή σχεδιάζετε να κάνετε έναν εμβολιασμό κατά τους επόμενους μήνες.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή δεν είστε βέβαιοι), επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν σας χορηγηθεί το Abecma.

### Εξετάσεις και έλεγχοι

#### Πριν σας χορηγηθεί το Abecma, ο γιατρός σας θα:

- Ελέγξει τους πνεύμονες, την καρδιά και την αρτηριακή πίεσή σας.
- Αναζητήσει σημεία λοίμωξης. Οποιαδήποτε λοίμωξη θα αντιμετωπιστεί πριν σας χορηγηθεί το Abecma.
- Ελέγξει εάν ο καρκίνος σας επιδεινωθεί.
- Ελέγξει για λοίμωξη από CMV, ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C ή λοίμωξη από HIV.

### Αφού σας χορηγηθεί το Abecma

- Υπάρχουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, οι οποίες μπορεί να απαιτούν να λάβετε άμεση ιατρική φροντίδα. Βλ. «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4.
- Ο γιατρός σας θα ελέγχει τακτικά τις αιματολογικές εξετάσεις σας, καθώς ο αριθμός των αιμοσφαιρίων μπορεί να μειωθεί.
- Μείνετε κοντά στο κέντρο θεραπείας όπου λάβατε τη θεραπεία με το Abecma για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Βλ. παραγράφους 3 και 4.
- Μην κάνετε δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών ή κυττάρων για μεταμόσχευση.

### Παιδιά και έφηβοι

Το Abecma δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### Άλλα φάρμακα και Abecma

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή.

### **Φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα**

Πριν σας χορηγηθεί το Abecma, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε φάρμακα που αποδυναμώνουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, όπως κορτικοστεροειδή. Αυτό συμβαίνει επειδή αυτά τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν την επίδραση του Abecma.

Βλ. παράγραφο 3 για πληροφορίες σχετικά με τα φάρμακα που θα σας χορηγηθούν πριν από το Abecma.

### **Εμβολιασμοί**

Δεν πρέπει να σας γίνουν ορισμένα εμβόλια που ονομάζονται ζωντανά εμβόλια:

- στις 6 εβδομάδες πριν σας χορηγηθεί ένας σύντομος κύκλος χημειοθεραπείας (που ονομάζεται χημειοθεραπεία απομείωσης των λεμφοκυττάρων) για την προετοιμασία του σώματός σας για το Abecma.
- κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Abecma.
- μετά τη θεραπεία ενώ το ανοσοποιητικό σύστημα αποκαθίσταται.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρειάζεται να κάνετε εμβόλια.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο. Αυτό συμβαίνει επειδή οι επιδράσεις του Abecma σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες δεν είναι γνωστές και μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας ή το μωρό που θηλάζει.

- Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος μετά τη θεραπεία με Abecma, μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- Θα υποβληθείτε σε τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας. Το Abecma θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν τα αποτελέσματα δείχνουν ότι δεν είστε έγκυος.

Συζητήστε την εγκυμοσύνη με τον γιατρό σας εάν έχετε λάβει το Abecma.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μην οδηγείτε, μη χρησιμοποιείτε μηχανήματα και μη συμμετέχετε σε δραστηριότητες κατά τις οποίες πρέπει να είστε σε εγρήγορση για τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά τη θεραπεία ή έως ότου ο γιατρός σας σας πει ότι έχετε αναρρώσει πλήρως. Το Abecma μπορεί να σας κάνει να νιώσετε υπνηλία, μπορεί να προκαλέσει σύγχυση ή κρίσεις (επιληπτικές κρίσεις).

### **Το Abecma περιέχει νάτριο, κάλιο και διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO)**

Το φάρμακο αυτό περιέχει έως 752 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου άλατος) σε κάθε δόση. Αυτό ισοδυναμεί με 37,6% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

Το φάρμακο αυτό περιέχει έως 274 mg καλίου ανά δόση. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου καλίου.

Αν δεν έχετε εκτεθεί στο DMSO στο παρελθόν, θα πρέπει να παρακολουθείστε στενά κατά τα πρώτα λεπτά της περιόδου έγχυσης.

## **3. Πώς χορηγείται το Abecma**

### **Λήψη αίματος για την παρασκευή του Abecma από τα λευκά αιμοσφαίριά σας**

- Ο γιατρός σας θα πάρει λίγο από το αίμα σας χρησιμοποιώντας έναν σωλήνα (καθετήρα) στη φλέβα σας. Ορισμένα από τα λευκά αιμοσφαίρια σας θα διαχωριστούν από το αίμα σας και το υπόλοιπο αίμα σας θα επιστραφεί στο σώμα σας. Αυτό ονομάζεται «λευκαφαίρεση» και μπορεί να διαρκέσει 3 έως 6 ώρες. Αυτή η διαδικασία μπορεί να χρειαστεί να επαναληφθεί.
- Στη συνέχεια, τα λευκά αιμοσφαίριά σας καταψύχονται και αποστέλλονται για την παρασκευή του Abecma.

### **Άλλα φάρμακα που θα σας χορηγηθούν πριν από το Abecma**

- Λίγες ημέρες πριν λάβετε το Abecma, θα υποβληθείτε σε έναν σύντομο κύκλο χημειοθεραπείας. Αυτό γίνεται για να απομακρυνθούν τα υπάρχοντα λευκά αιμοσφαίρια σας.
- Λίγο πριν λάβετε το Abecma, θα σας δοθεί παρακεταμόλη και ένα αντιισταμινικό φάρμακο. Αυτό γίνεται για να μειωθεί ο κίνδυνος αντιδράσεων στη θέση έγχυσης και πυρετού.

### **Πώς χορηγείται το Abecma**

- Ο γιατρός σας θα ελέγξει ότι το Abecma παρασκευάστηκε από το αίμα σας εξακριβώνοντας ότι τα στοιχεία ταυτότητας του ασθενούς στις ετικέτες του φαρμάκου αντιστοιχούν στα στοιχεία σας.
- Το Abecma χορηγείται ως έγχυση στάγδην μέσω ενός σωλήνα στη φλέβα σας.

### **Μετά τη χορήγηση του Abecma**

- Μείνετε κοντά στο κέντρο θεραπείας όπου λάβατε τη θεραπεία με το Abecma - για τουλάχιστον 4 εβδομάδες.
- Μπορεί να παρακολουθείτε καθημερινά στο κέντρο θεραπείας για τουλάχιστον 10 ημέρες για να ελεγχθεί εάν η θεραπεία σας είναι αποτελεσματική - και να λάβετε βοήθεια εάν έχετε οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παραγράφους 2 και 4.
- Μην κάνετε δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών ή κυττάρων για μεταμόσχευση.

### **Εάν χάσετε ένα ραντεβού**

Καλέστε τον γιατρό σας ή το κέντρο θεραπείας το συντομότερο δυνατό για να κλείσετε ένα άλλο ραντεβού.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση του Abecma. Συνήθως εμφανίζονται τις πρώτες 8 εβδομάδες μετά την έγχυση, αλλά μπορούν επίσης να εμφανιστούν αργότερα:

- πυρετός, ρίγη, δυσκολία στην αναπνοή, ζάλη ή τάση λιποθυμίας, ναυτία, πονοκέφαλος, ταχυκαρδία, χαμηλή αρτηριακή πίεση ή κόπωση – αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών ή CRS, μιας σοβαρής και πιθανώς μοιραίας κατάστασης.
- σύγχυση, δυσκολία στη μνήμη, δυσκολία στην ομιλία ή αργή ομιλία, δυσκολία στην κατανόηση της ομιλίας, απώλεια ισορροπίας ή συντονισμού, αποπροσανατολισμός, μειωμένη εγρήγορση (μειωμένη συνείδηση) ή υπερβολική υπνηλία, απώλεια συνείδησης, παραληρητικό επεισόδιο, κρίσεις (επιληπτικές κρίσεις), τρέμουλο ή αδυναμία με απώλεια κίνησης στη μία πλευρά του σώματος.
- οποιαδήποτε σημεία λοίμωξης, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, κρυάδες ή ρίγη, βήχα, λαχάνιασμα, ταχεία αναπνοή και γρήγορο σφυγμό.
- αίσθημα μεγάλης κούρασης ή αδυναμίας ή δύσπνοια - που μπορεί να είναι ενδείξεις χαμηλών επιπέδων ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία).
- αιμορραγία ή μωλωπισμός πιο εύκολα χωρίς αιτία, συμπεριλαμβανομένων ρινορραγιών ή αιμορραγίας από το στόμα ή τα έντερα, που μπορεί να αποτελεί ένδειξη χαμηλών επιπέδων αιμοπεταλίων στο αίμα σας.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική θεραπεία.

## Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

### Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- έλλειψη ενέργειας
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- μειωμένη όρεξη
- δυσκοιλιότητα
- πρησμένοι αστράγαλοι, χέρια, πόδια και πρόσωπο
- πόνος στις αρθρώσεις
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλα, λευκοκύτταρα και λεμφοκύτταρα), που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης
- λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας ή λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού, του στόματος, του δέρματος, του ουροποιητικού συστήματος ή του αίματος, που μπορεί να είναι βακτηριακές, ιογενείς ή μυκητιασικές
- αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων που δείχνουν χαμηλά επίπεδα αντισωμάτων, που ονομάζονται ανοσοσφαιρίνες (υπογαμμασφαιριναιμία), τα οποία είναι σημαντικά για την καταπολέμηση των λοιμώξεων
- αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων που δείχνουν μειωμένα επίπεδα ασβεστίου, νατρίου, μαγνησίου, καλίου, φωσφορικού άλατος ή λευκωματίνης, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν κόπωση, μυϊκή αδυναμία ή κράμπες ή ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό
- αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων που δείχνουν αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (μη φυσιολογική εξέταση ηπατικής λειτουργίας) ή υψηλότερο επίπεδο μιας πρωτεΐνης (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη) στο αίμα που μπορεί να υποδεικνύει φλεγμονή.

### Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- σοβαρή φλεγμονή λόγω της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού σας συστήματος που θα μπορούσε να οδηγήσει σε σοβαρή βλάβη στον οργανισμό
- δυσκολία στην επέλευση του ύπνου
- μυϊκός πόνος
- μη φυσιολογικές κινήσεις του σώματος ή έλλειψη συντονισμού
- ανομοιόμορφος ή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός
- υγρό στους πνεύμονες
- χαμηλό επίπεδο οξυγόνου στο αίμα, το οποίο μπορεί να προκαλέσει δύσπνοια, σύγχυση ή υπνηλία.

### Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### 5. Πώς να φυλάσσετε το Abecma

#### Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε ιατρούς.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση της κασέτας και στην επισήμανση του σάκου έγχυσης μετά τη «ΛΗΞΗ».

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη σε φάση ατμών υγρού αζώτου ( $\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Μην αποψύξετε το προϊόν μέχρι να είναι έτοιμο για χρήση. Μην καταψύχετε εκ νέου.

Μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν ο σάκος έγχυσης έχει υποστεί φθορά ή παρουσιάζει διαρροή.

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικώς τροποποιημένα ανθρώπινα κύτταρα αίματος. Για κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα, θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες χειρισμού αποβλήτων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Abecma

- Η δραστική ουσία είναι το idecabtagene vicleucel. Κάθε σάκος έγχυσης του Abecma περιέχει μια διασπορά κυττάρων idecabtagene vicleucel σε εξαρτώμενη από την παρτίδα συγκέντρωση αυτόλογων T κυττάρων, τα οποία έχουν τροποποιηθεί γενετικά ώστε να εκφράζουν τον χιμαιρικό anti-BCMA αντιγονικό υποδοχέα (CAR-θετικά βιώσιμα T κυττάρια). Ένας ή περισσότεροι σάκοι έγχυσης περιέχουν συνολικά 260 έως  $500 \times 10^6$  CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα.
- Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι: CryoStor CS10, νάτριο χλωριούχο, νάτριο γλυκονικό, νάτριο οξικό τριυδρικό, κάλιο χλωριούχο, μαγνήσιο χλωριούχο, ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. παράγραφο 2, «Το Abecma περιέχει νάτριο, κάλιο και DMSO».

### Εμφάνιση του Abecma και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Abecma είναι μια άχρωμη κυτταρική διασπορά για έγχυση, που παρέχεται σε έναν ή περισσότερους σάκους έγχυσης ατομικά συσκευασμένους σε μεταλλική κασέτα. Κάθε σάκος περιέχει 10 ml έως 100 ml κυτταρικής διασποράς.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

### Παρασκευαστής

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

### Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

### Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

---

### Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Είναι σημαντικό να διαβάσετε όλο το περιεχόμενο αυτής της διαδικασίας πριν χορηγήσετε το Abecma.

### *Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος*

- Εντός του κέντρου θεραπείας, το Abecma θα πρέπει να μεταφέρεται σε κλειστούς, αδιάρρηκτους, στεγανούς περιέκτες.
- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ανθρώπινα κύτταρα αίματος. Οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το Abecma θα πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν γάντια και γυαλιά), για την αποφυγή της πιθανότητας μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων.

### *Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση*

- Πριν από την έγχυση του Abecma, πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στα αναγνωριστικά ασθενούς στην(στις) κασέτα(ες) και στον(στους) σάκο (ους) έγχυσης του Abecma και στο πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfIC).
- Ο σάκος έγχυσης του Abecma δεν πρέπει να αφαιρείται από την κασέτα εάν οι πληροφορίες στην ειδική για τον ασθενή ετικέτα δεν αντιστοιχούν στα στοιχεία του ασθενούς που πρόκειται να λάβει την έγχυση. Πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με την εταιρεία, εάν παρουσιάζονται αποκλίσεις μεταξύ των επισημάνσεων και των αναγνωριστικών στοιχείων ασθενούς.
- Σε περίπτωση που λάβετε περισσότερους από έναν σάκους έγχυσης για θεραπεία, αποψύξτε τους σάκους έγχυσης έναν-έναν κάθε φορά. Θα πρέπει να γίνει συντονισμός του χρόνου απόψυξης του Abecma και της έγχυσης. Η ώρα έναρξης της έγχυσης θα πρέπει να επιβεβαιωθεί εκ των προτέρων και να προσαρμοστεί ως προς την απόψυξη, έτσι ώστε το Abecma να είναι διαθέσιμο για έγχυση όταν ο ασθενής είναι έτοιμος.

### *Απόψυξη*

- Αφαιρέστε τον σάκο έγχυσης του Abecma από την κασέτα και επιθεωρήστε τον σάκο έγχυσης για τυχόν παραβιάσεις της ακεραιότητας του περιέκτη, όπως σκισίματα ή χαράξεις πριν από την απόψυξη. Εάν ο σάκος έγχυσης φαίνεται να έχει υποστεί φθορά ή να έχει διαρροή, δεν θα πρέπει να εγγέεται και θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες χειρισμού αποβλήτων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.
- Τοποθετήστε τον σάκο έγχυσης μέσα σε έναν δεύτερο αποστειρωμένο σάκο.
- Αποψύξτε το Abecma σε θερμοκρασία περίπου 37°C χρησιμοποιώντας εγκεκριμένη συσκευή απόψυξης ή υδατόλουτρο μέχρι να μην υπάρχει ορατός πάγος στον σάκο έγχυσης. Αναμιξτε με ήπιες κινήσεις το περιεχόμενο του σάκου για τη διασπορά των συσσωματωμάτων του κυτταρικού υλικού. Εάν παραμένουν ορατά συσσωματώματα κυττάρων, συνεχίστε να αναμιγνύετε με ήπιες κινήσεις το περιεχόμενο του σάκου. Τα μικρά συσσωματώματα κυτταρικού υλικού θα πρέπει να διασκορπίζονται με ήπιες κινήσεις ανάμιξης με το χέρι. Μην πλένετε, μην περιστρέφετε προς τα κάτω και/ή μην επαναιωρείτε το Abecma σε νέα μέσα πριν από την έγχυση.

### *Χορήγηση του Abecma*

- ΜΗ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.
- Η ενδοφλέβια έγχυση του Abecma θα πρέπει να χορηγείται μόνο από επαγγελματία υγείας που έχει εμπειρία σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και να είναι προετοιμασμένος για τη διαχείριση της αναφυλαξίας.
- Βεβαιωθείτε ότι η τοσιλιζουμάμπη και ο εξοπλισμός έκτακτης ανάγκης είναι διαθέσιμα πριν από την έγχυση και κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάρρωσης. Στην απίθανη περίπτωση που η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναγράφεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, βεβαιωθείτε ότι υπάρχουν στο κέντρο κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα, αντί της τοσιλιζουμάμπης, για την αντιμετώπιση του CRS.
- Η κεντρική φλεβική πρόσβαση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την έγχυση του Abecma και ενθαρρύνεται σε ασθενείς με κακή περιφερική πρόσβαση.
- Επιβεβαιώστε ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στα αναγνωριστικά στοιχεία του ασθενούς στον σάκο έγχυσης του Abecma.
- Προβείτε σε πλήρωση της σωλήνωσης του σετ έγχυσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) πριν από την έγχυση.
- Εγχύστε το Abecma εντός 1 ώρας από την έναρξη της απόψυξης με την ταχύτητα ροής που επιτρέπει η βαρύτητα.



- Μετά την έγχυση ολόκληρου του περιεχομένου του σάκου έγχυσης, εκπλύνετε τη σωλήνωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) με τον ίδιο ρυθμό έγχυσης, ώστε να διασφαλιστεί ότι έχει χορηγηθεί όλο το προϊόν.
- Ακολουθήστε την ίδια διαδικασία για όλους τους επακόλουθους σάκους έγχυσης για τον ασθενή που έχει ταυτοποιηθεί.

#### *Απόρριψη του Abecma*

- Ο χειρισμός και η απόρριψη του αχρησιμοποίητου φαρμακευτικού προϊόντος και όλων των υλικών που έχουν έρθει σε επαφή με το Abecma (στερεά και υγρά απόβλητα) θα πρέπει να γίνονται όπως για τα δυνητικά μολυσματικά απόβλητα σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό των αποβλήτων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

#### *Ακούσια έκθεση*

- Σε περίπτωση ακούσιας έκθεσης, θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες χειρισμού υλικών ανθρώπινης προέλευσης. Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά που ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το Abecma πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.