

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abecma 260...500 × 10⁶ rakku infusioonidispersioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Abecma (idekabtagenvikleutseel) on geneetiliselt muundatud autoloogne immuunravi, mis koosneb B-lümfotsüüdi küpsemise antigeeni äratundva kimäärse antigeeni retseptoriga (CAR, *chimeric antigen receptor*) kodeeritud lentiviirusvektoriga (LVV, *lentiviral vector*) transdutseeritud inimese T-rakkudest.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Üks Abecma patsiendispetsiifiline infusioonikott sisaldab idekabtagenvikleutseeli rakkude dispersiooni, mille autoloogsete T-rakkude kontsentratsioon sõltub partiist ning mis on geneetiliselt modifitseeritud BCMA-vastase kimäärse antigeeni retseptori (CAR-positiivsed elujõulised T-rakud) ekspresseerimiseks. Ravim on pakitud ühte või mitmesse infusioonikotti, sisaldades 260...500 × 10⁶ CAR-positiivse elujõulise T-raku dispersiooni.

Üks infusioonikott sisaldab 10–30 ml, 30–70 ml või 55–100 ml infusioonidispersiooni.

Rakuline koostis ja rakkude lõplik arv varieerub sõltuvalt patsiendist ja erinevast partiist. Lisaks T-rakkudele võivad esineda loomulikud tapjarakud (NK-rakud ehk *natural killer cells*). Kvantitatiivne teave CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude arvu kohta kotis on esitatud infusiooniks väljastamise sertifikaadi (RFIC) dokumentatsioonis, mis asub transportimiseks kasutatava kuivauruga saatekasti kaanes.

Tedaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab 5% dimetüülsulfoksiidi (DMSO), kuni 752 mg naatriumi ja kuni 274 mg kaaliumi ühes annuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonidispersioon.

Värvitu dispersioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Abecma on näidustatud retsidiveerunud ja refraktaarse hulgemüeloomiga täiskasvanud patsientide raviks, kes on saanud vähemalt kolme eelnevat ravi, sealhulgas immunomodulaatorit, proteasoomi inhibiitorit ja CD38-vastast antikeha, ning kelle haigus on pärast viimast ravi progresseerunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Abecmat tuleb manustada kvalifitseeritud raviasutuses.

Ravi Abecmaga peab alustama sellise tervishoiutöötaja juhendamisel ja järelevalve all, kellel on hematoloogiliste pahaloomuliste kasvujate ravikogemus ning väljaõpe Abecma manustamiseks ja ravitud patsientide eest hoolitsemiseks.

Enne Abecma infusiooni tuleb panna valmis tsütokiinide vabanemise sündroomi (CRS, *cytokine release syndrome*) puhuks vähemalt üks totsilizumabi annus ja hädaabivahendid. Raviasutuse jaoks peab olema kättesaadav täiendav totsilizumabi annus 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totsilizumabi ei ole kättesaadav Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, peavad enne infusiooni olema tagatud totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.

Annustamine

Abecma on mõeldud ainult autoloogseks kasutamiseks (vt lõik 4.4). Abecma tootmine ja vabastamine võtab tavaliselt aega ligikaudu 4...5 nädalat.

Ravi koosneb ühest infusiooniannusest, mis sisaldab CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude dispersiooni ühes või mitmes infusioonikotis. Sihtannus on 420×10^6 CAR-positiivset elujõulist T-rakku vahemikus $260...500 \times 10^6$ CAR-positiivset elujõulist T-rakku. Lisateavet annuse kohta vt lisatud infusiooniks väljastamise sertifikaadist (*release for infusion certificate, RfIC*).

Eelravi (lümfotsüüte vähendav keemiaravi)

Lümfotsüüte vähendav keemiaravi seisneb 3 päeva jooksul 300 mg/m^2 tsüklofosfamiidi ja 30 mg/m^2 fludarabiini intravenoosses (IV) manustamises. Teavet neerukahjustuse korral annuse kohandamise kohta vt tsüklofosfamiidi ja fludarabiini ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Abecmat manustatakse 2 päeva, maksimaalselt kuni 9 päeva pärast lümfotsüüte vähendava keemiaravi lõppu. Enne lümfotsüüte vähendava keemiaravi alustamist tuleb veenduda Abecma saadavuses. Kui lümfotsüüte vähendava keemiaravi lõpu ja infusiooni vahele jääb rohkem kui 4 nädala pikkune viivitus, tuleb patsiendil enne Abecma manustamist uuesti läbida lümfotsüüte vähendav keemiaravi.

Premedikatsioon

Ligikaudu 30...60 minutit enne Abecma infusiooni tuleb patsiendile premedikatsiooniks manustada paratsetamooli ($500...1000 \text{ mg}$ suukaudselt) ja difenhüdramiini ($12,5 \text{ mg IV}$ või $25...50 \text{ mg}$ suukaudselt) või mõnda muud H_1 -antihistamiini infusiooniga seotud reaktsioonide riski minimeerimiseks.

Süsteemsete kortikosteroidide profülaktilist kasutamist tuleb vältida, kuna nende kasutamine võib mõjutada Abecma aktiivsust. 72 tunni jooksul enne lümfotsüüte vähendava keemiaravi algust ja pärast Abecma infusiooni tuleb kortikosteroidide raviannuseid vältida, välja arvatud CRS-i, neurotoksilisuste ja muude eluohtlike hädaolukordade korral (vt lõik 4.4).

Kliiniline hinnang enne infusiooni

Ravi Abecmaga tuleb edasi lükata mõnede riskirühma kuuluvate patsiendirühmade puhul (vt lõik 4.4).

Jälgimine pärast infusiooni

- Patsiente tuleb jälgida esimese 10 päeva vältel pärast infusiooni kvalifitseeritud raviasutuses tsütokiinide vabanemise sündroomi, neuroloogiliste häirete ja muude toksilisuse nähtude ja sümptomite suhtes.
- Pärast infusioonist esimese 10 päeva möödumist tuleb patsienti jälgida vastavalt arsti äranägemisele.

- Patsiente tuleb juhendada, et nad püsiksid kvalifitseeritud raviastutuse läheduses (kuni 2-tunnise teekonna kaugusel) vähemalt 4 nädalat pärast infusiooni.

Eirühmad

Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), B-hepatiidi viiruse (HBV) ja C-hepatiidi viiruse (HCV) infektsiooniga patsiendid

Aktiivse HIV-, HBV- või HCV-nakkusega patsientide osas puudub kliiniline kogemus. Enne rakkude kogumist ravimi valmistamiseks tuleb skriinida HBV, aktiivse HIV ja aktiivse HCV suhtes. Aktiivse HIV või aktiivse HCV infektsiooniga patsientide leukaferesi materjale ei aktsepteerita Abecma valmistamiseks (vt lõik 4.4).

Eakad

Patsientidel vanuses ≥ 65 eluaastat ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.1).

Lapsed

Abecma ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 eluaastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Abecma on mõeldud ainult intravenoosseks kasutamiseks.

Manustamine

- ÄRGE kasutage leukotsüüte vähendavat filtrit.
- Veenduge, et enne infusiooni ja toibumise ajal on olemas totalsilizumab (või muu sobiv alternatiiv; erandjuhul, kui totalsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu) ja hädaabivahendid.
- Abecma infusiooniks võib kasutada tsentraalveeni ja seda soovitatakse nende patsientide puhul, kelle perifeersetes veenides seisund on halb.
- Veenduge, et patsiendi isik vastab kordumatule patsienditeabele Abecma infusioonikotil.

Ravimi ettevalmistamise, manustamise, juhusliku kokkupuute ja hävitamise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Tuleb arvestada lümfotsüüte vähendava keemiaravi vastunäidustustega.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Tuleb kohaldada rakupõhiste kõrgtehnoloogiliste ravimite kohaldatavaid jälgitavusnõudeid. Jälgitavuse tagamiseks tuleb ravimi nimetust, partii numbrit ja ravitud patsiendi nime säilitada 30 aastat pärast ravimi kõlblikkusaja lõppu.

Ravi edasilükkamise põhjused

Abecma raviga seotud riskide tõttu tuleb infusiooni edasi lükata kuni 7 päeva, kui patsiendil on mõni järgmistest seisunditest:

- Lahendamata tõsised kõrvaltoimed (eriti kopsu-, südamehaigused või hüpotensioon), sealhulgas need, mis on tekkinud pärast eelnevat keemiaravi.
- Aktiivsed infektsioonid või põletikulised häired (sealhulgas pneumoniit, müokardiit või hepatiit).
- Aktiivne siiriku äratõukereaktsioon (GVHD, *graft versus host disease*).

Autoloogne kasutamine

Abecma on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks ja seda ei tohi mitte mingil juhul manustada teistele patsientidele. Enne infusiooni peab patsiendi isik vastama patsiendituvastusteabele infusioonikotil, kassetil ja infusiooniks väljastamise sertifikaadil (RfIC). Abecmat ei tohi manustada, kui infusioonikotil oleval patsiendispetsiifilisel etiketil toodud teave ei vasta tulevasele patsiendile.

Kaasuv haigus

Aktiivse kesknärvisüsteemi (KNS) häirega või ebapiisava neeru-, maksa-, kopsu- või südamefunktsiooniga patsiendid on allpool kirjeldatud kõrvaltoimete tagajärgede suhtes tõenäoliselt tundlikumad ja vajavad erilist tähelepanu.

Kesknärvisüsteemi patoloogia

Abecma kasutamise kogemus kesknärvisüsteemi kaasatusega müeloomi või muude juba olemasolevate kliiniliselt oluliste kesknärvisüsteemi patoloogiatega patsientidel puudub.

Varasem allogeenne tüvirakkude siirdamine

Patsientidele ei soovitata manustada Abecmat 4 kuu jooksul pärast allogeensete tüvirakkude siirdamist (SCT, *stem cell transplant*), kuna Abecma võib halvendada siiriku äratõukereaktsiooni (GVHD *graft versus host disease*). Leukaferees Abecma valmistamiseks tuleb läbi viia vähemalt 12 nädalat pärast allogeenset tüvirakkude siirdamist.

Varasem BCMA-vastane ravi

Abecma kasutamise kohta varem BCMA-le suunatud ravi saanud patsientidel on vähe kogemusi.

Abecma teise annusega patsientide kordusravi kohta on vähe kogemusi. Pärast kordusravi Abecmaga tekkis ravivastus harvemini ja püsis lühemat aega kui algse ravi korral. Peale selle esines kordusravi saanud patsientidel surmajuhtumeid.

Tsütokiinide vabanemise sündroom

CRS (*cytokine release syndrome*), sealhulgas surmaga lõppenud või eluohtlikud reaktsioonid, ilmnesid pärast Abecma infusiooni. Peaaegu kõigil patsientidel esines teataval määral CRS. Aja mediaan CRS tekkimiseni oli 1 päev (vahemik: 1...12) (vt lõik 4.8).

CRS jälgimine ja ravi

CRS tuleb tuvastada kliinilise pildi põhjal. Patsiente tuleb hinnata ja ravida palaviku, hüpoksia ja hüpotensiooni muid põhjuseid. On teateid, et CRS on seotud hemofagotsütaarse lümfohistiotsütoosi / makrofaagide aktivatsiooni sündroomi (HLH/MAS) leidudega ja nende sündroomide füsioloogia võib kattuda. MAS on potentsiaalselt eluohtlik seisund ja patsiente tuleb hoolikalt jälgida MAS-i ilmnemise suhtes. MAS-i ravi tuleb korraldada vastavalt tervishoiuasutuse juhistele.

Enne Abecma infusiooni peab kohapeal ja saadaval olema üks totsilizumabi annus patsiendi kohta. Raviastutuse jaoks peab olema kättesaadav täiendav totsilizumabi annus 8 tunni jooksul pärast iga

eelmist annust. Erandjuhul, kui totalsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, peavad raviasutusel olema tagatud totalsilizumabi asemel alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks. Pärast Abecma infusiooni tuleb patsiente jälgida esimese kümne päeva jooksul CRS tunnuste ja sümptomite suhtes kvalifitseeritud raviasutuses. Pärast esimest 10 infusioonijärgset päeva tuleb patsienti jälgida vastavalt arsti äranägemisele. Patsientidel tuleb soovitada jääda vähemalt 4 infusioonijärgseks nädalaks kvalifitseeritud raviasutuse lähedusse (kuni 2-tunnise sõidu kaugusele) ja pöörduda viivitamatult arsti poole igal ajal, kui CRS-i nähud või sümptomid ilmnevad.

CRS-i esimeste sümptomite korral tuleb alustada toetavat ravi kas totalsilizumabi või totalsilizumabi ja kortikosteroididega, nagu on näidatud tabelis 1. Pärast totalsilizumabi ja kortikosteroidide manustamist jätkub Abecma levik ja see püsib (vt lõik 4.5).

Patsiente, kellel on CRS, tuleb hoolikalt jälgida südame- ja elundite funktsioonide suhtes kuni sümptomite kadumiseni. Raske või eluohtliku CRS-i korral tuleb kaaluda jälgimist ja toetavat ravi intensiivravi osakonnas.

Kui CRS-i ajal kahtlustatakse samaaegset neurotoksilisust, tuleb ravida neurotoksilisust vastavalt tabelis 2 toodud soovitudele ja kasutada tabelites 1 ning 2 toodud kahe reaktsiooni puhul agressiivsemat sekkumist.

Varasem eskalatsioon (st suurem kortikosteroidide annus, alternatiivsed tsütokiinide vastased ained, T-rakkude vastane ravi) on soovitatav patsientidele, kellel on 72 tunni jooksul pärast Abecma infusiooni refraktaarne CRS, mida iseloomustab püsiv palavik, elutähtsate elundite toksilisus (nt hüpoksia, hüpotensioon) ja/või HLH/MAS, mille raskusaste ei parane 12 tunni jooksul pärast esmast sekkumist.

Tabel 1. Juhised CRS raskusastme määramiseks ja raviks

CRS aste ^a	Totsilizumab	Kortikosteroidid
1. aste Sümptomid nõuavad ainult sümptomaatilist ravi (nt palavik, iiveldus, väsimus, peavalu, müalgia, halb enesetunne).	Kui nähud tekivad 72 tundi või rohkem pärast infusiooni, ravida sümptomaatiliselt. Kui nähud tekivad vähem kui 72 tundi pärast infusiooni ja esinevad sümptomid, mida ainult toetav ravi ei kontrolli, kaaluda 8 mg/kg totalsilizumabi intravenooset manustamist 1 tunni jooksul (mitte üle 800 mg).	—
2. aste Sümptomid nõuavad mõõdukat sekkumist ja reageerivad sellele. Hapnikuvajadus on väiksem kui 40% FiO ₂ või on hüpotensioon, mis reageerib vedelikele või ühte vasopressori väikesele annusele või on 2. astme elundi toksilisus.	Manustada 8 mg/kg totalsilizumabi intravenooselt 1 tunni jooksul (mitte üle 800 mg).	Kaaluda 10 mg deksametasooni intravenooset manustamist iga 12...24 tunni tagant.

CRS aste ^a	Totsilizumab	Kortikosteroidid
3. aste Sümptomid nõuavad agressiivset sekkumist ja reageerivad sellele. Palavik, hapnikuvajadus on suurem või võrdne 40% FiO ₂ -ga või on hüpotensioon, mis nõuab mitut vasopressorit või suuri annuseid või on 3. astme elundi toksilisus või 4. astme transamiiniit.	Manustada 8 mg/kg totsilizumabi intravenoosselt 1 tunni jooksul (mitte üle 800 mg).	Manustada deksametasooni (nt 10 mg intravenoosselt iga 12 tunni tagant).
2. ja 3. astme korral: Kui 24 tunni jooksul paranemist ei toimu või seisund progresseerub kiiresti, korrata totsilizumabi ning suurendada deksametasooni annust ja sagedust (20 mg intravenoosselt iga 6...12 tunni järel). Kui 24 tunni jooksul seisund ei parane või jätkub kiire progresseerumine, manustada 2 mg/kg metüülprednisolooni, millele järgnevalt jagatuna 4 annuseks 2 mg/kg ööpäevas. Kui on alustatud steroidide kasutamist, kasuta vähemalt 3 steroidide annust ja vähendada järk-järgult maksimaalselt 7 päeva jooksul. Pärast 2 totsilizumabi annust kaaluda alternatiivseid tsütokiinide vastaseid aineid. Mitte ületada 3 totsilizumabi annust 24 tunni jooksul või kokku 4 annust.		
4. aste Eluohulikud sümptomid. Nõuab abistavat hingamist, pidevat venovenosset hemodialüüsi (CVVHD, <i>continuous veno-venous hemodialysis</i>) või on 4. astme elundi toksilisus (välja arvatud transamiiniit).	Manustada 8 mg/kg totsilizumabi intravenoosselt 1 tunni jooksul (mitte üle 800 mg).	Manustada 20 mg deksametasooni intravenoosselt iga 6 tunni tagant.
4. astme korral: Pärast 2 totsilizumabi annust kaaluda alternatiivseid tsütokiinide vastaseid aineid. Mitte ületada 3 totsilizumabi annust 24 tunni jooksul või kokku 4 annust. Kui 24 tunni jooksul seisund ei parane, kaaluda metüülprednisolooni (1...2 g, korrata vajadusel iga 24 tunni järel; vähendada järk-järgult vastavalt kliinilisele näidustusele) või T-rakkude vastast ravi, näiteks tsüklofosfamiid 1,5 g/m ² või muud.		

^a Lee et al, 2014.

Neuroloogilised kõrvaltoimed

Pärast ravi Abecmaga ilmnesid neuroloogilised häired, nagu afaasia ja entsefalopaatia, mis võivad olla tõsised või eluohulikud. Aja mediaan esimese neurotoksilisuse tekkeni oli 2 päeva (vahemik: 1...10 päeva). Neurotoksilisus võib esineda samaaegselt CRS-iga, pärast CRS-i leevenemist või CRS puudumisel (vt lõik 4.8).

Neurotoksilisuste jälgimine ja ravi

Pärast Abecma infusiooni tuleb patsiente jälgida esimese kümne päeva jooksul neurotoksilisuse tunnuste ja sümptomite suhtes kvalifitseeritud ravisutuses. Pärast esimest 10 infusioonijärgset päeva tuleb patsienti jälgida vastavalt arsti äranägemisele. Patsientidel tuleb soovitada jääda vähemalt 4 infusioonijärgseks nädalaks kvalifitseeritud ravisutuse lähedusse (kuni 2-tunnise sõidu kaugusele) ja pöörduda viivitamatult arsti poole igal ajal, kui neurotoksilisuse nähud ja sümptomid ilmnevad.

Neurotoksilisuse kahtluse korral ravida vastavalt tabelis 2 toodud soovitudele. Muud neuroloogiliste sümptomite põhjused tuleb välistada. Tõsise või eluohtliku neurotoksilisuse korral tuleb võimaldada intensiivravi toetavat ravi.

Kui neurotoksilisuse reaktsiooni ajal kahtlustatakse samaaegset CRS-i, tuleb lähtuda vastavalt tabeli 1 soovitudest ning kasutada tabelites 1 ja 2 toodud kahe reaktsiooni puhul agressiivsemat sekkumist.

Tabel 2. Juhised neurotoksilisuse raskusastme määramiseks ja raviks

Neurotoksilisuse aste ^a	Kortikosteroidid ja krambivastased ravimid
<p>1. aste Kerge või asümptomaatiline.</p>	<p>Krambihoogude profülaktikaks alustada mittesedatiivsete krambivastaste ravimitega (nt levetiratsetaam). Kui infusioonist on möödunud 72 tundi või rohkem, jälgida patsienti. Kui infusioonist on möödunud vähem kui 72 tundi ja on sümptomid, mida ainult toetav ravi ei suuda kontrollida, kaaluda 10 mg deksametasooni intravenoosset manustamist iga 12...24 tunni järel 2...3 päeva vältel.</p>
<p>2. aste Möödukas.</p>	<p>Krambihoogude profülaktikaks alustada mittesedatiivsete krambivastaste ravimitega (nt levetiratsetaam). Püsivate sümptomite korral manustada 10 mg deksametasooni intravenoosselt iga 12 tunni tagant 2...3 päeva vältel või kauem. Kui kokkupuude steroididega ületab 3 päeva, kaaluge järk-järgulist vähendamist. Steroide ei soovitata üksikute 2. astme peavalude puhul. Kui 24 tunni pärast seisund ei parane või neurotoksilisus süveneb, suurendada deksametasooni annust ja/või sagedust kuni maksimaalselt 20 mg intravenoosselt iga 6 tunni tagant.</p>
<p>3. aste Raske või meditsiiniliselt oluline, kuid mitte kohe eluohtlik; haiglaravi või pikendamise; invaliidistav.</p>	<p>Krambihoogude profülaktikaks alustada mittesedatiivsete krambivastaste ravimitega (nt levetiratsetaam). Manustada 10...20 mg deksametasooni intravenoosselt iga 8...12 tunni tagant. Steroide ei soovitata üksikute 3. astme peavalude puhul. Kui 24 tunni pärast seisund ei parane või neurotoksilisus süveneb, manustada metüülprednisolooni (2 mg/kg küllastusannus, millele järgnevalt jagatuna 4 annuseks 2 mg/kg ööpäevas, vähendada järk-järgult 7 päeva jooksul). Ajuturse kahtluse korral kaaluda hüperventilatsiooni ja hüperosmolaarset ravi. Manustada metüülprednisolooni suurtes annustes (1...2 g, vajadusel korrata iga 24 tunni tagant, vähendada järk-järgult vastavalt kliinilistele näidustustele) ja tsüklofosfamiidi 1,5 g/m².</p>
<p>4. aste Eluohtlik.</p>	<p>Krambihoogude profülaktikaks alustada mittesedatiivsete krambivastaste ravimitega (nt levetiratsetaam). Manustada 20 mg deksametasooni intravenoosselt iga 6 tunni tagant. Kui 24 tunni pärast seisund ei parane või neurotoksilisus süveneb, manustada suures koguses metüülprednisolooni (1...2 g, vajadusel korrata iga 24 tunni tagant, vähendada järk-järgult vastavalt kliinilistele näidustustele). Kaaluda tsüklofosfamiidi 1,5 g/m². Ajuturse kahtluse korral kaaluda hüperventilatsiooni ja hüperosmolaarset ravi. Manustada suures koguses metüülprednisolooni (1...2 g, vajadusel korrata</p>

	iga 24 tunni tagant, vähendada järk-järgult vastavalt kliinilistele näidustustele) ja tsüklofosfamiidi 1,5 g/m ² .
--	---

^a NCI CTCAE v.4 kriteeriumid neurotoksilisuste määramiseks.

Pikaajalised tsütopeeniad

Patsientidel võib pärast lümfotsüüte vähendavat keemiaravi ja Abecma infusiooni olla mitu nädalat pikaajaline tsütopeenia (vt lõik 4.8). Enne ja pärast Abecma infusiooni tuleb verepilti jälgida. Tsütopeeniat tuleb ravida müeloidse kasvufaktori ja vereülekanne abil vastavalt tervishoiuasutuse juhistele.

Infektsioonid ja febriline neutropeenia

Abecmat ei tohi manustada aktiivse infektsiooni või põletikuliste haigustega patsientidele. Pärast Abecma kasutamist on patsientidel esinenud raskeid infektsioone, sealhulgas eluohtlikke või surmaga lõppevaid infektsioone (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb enne ja pärast Abecma infusiooni jälgida infektsiooninähtude ja -sümptomite suhtes ning neid tuleb vastavalt ravida. Profülaktilist, ennetavat ja/või terapeutilist mikroobivastast ravi tuleb rakendada vastavalt tervishoiuasutuse juhistele.

Pärast Abecma infusiooni täheldati patsientidel febrilset neutropeeniat (vt lõik 4.8) ja see võib olla samaaegne CRS-iga. Febrilse neutropeenia korral tuleb infektsiooni hinnata ja seda ravida laia toimespektriga antibiootikumide, vedelike ja muu meditsiiniliselt näidustatud toetava raviga.

Viiruse reaktiveerumine

Pärast Abecma manustamist on esinenud kopsupõletikku ja surma põhjustanud tsütomegaloviiruse (CMV) infektsioon (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida ja ravida CMV infektsiooni suhtes vastavalt kliinilistele juhistele.

HBV reaktivatsioon, mis võib mõnel juhul põhjustada fulminantset hepatiiti, maksapuudulikkust ja surma, võib tekkida patsientidel, keda ravitakse plasmarakkude vastu suunatud ravimitega (vt lõik 4.8).

Enne ravimi valmistamiseks rakkude kogumist tuleb patsienti skriinida CMV, HBV, aktiivse HIV ja aktiivse HCV suhtes (vt lõik 4.2).

Hüopogammaglobulineemia

Abecmaga ravi saavatel patsientidel võib tekkida plasmarakkude aplaasia ja hüopogammaglobulineemia (vt lõik 4.8). Immunoglobuliini taset tuleb jälgida pärast ravi Abecmaga ja ohjata vastavalt tervishoiuasutuse juhistele, mis hõlmavad nakkushaiguste ennetamist, antibiootikum- või viirusevastast profülaktikat ja immunoglobuliinide asendamist.

Teisesed pahaloolumulised kasvajak

Abecmaga ravitud patsientidel võivad tekkida teisesed pahaloolumulised kasvajak. Patsiente tuleb teiseste pahaloolumuliste kasvajakte suhtes jälgida kogu elu. Juhul, kui tekib T-rakkude päritolu teisene pahaloolumuline kasvaja, tuleb tootjaga ühendust võtta, et saada juhiseid analüüside tegemiseks vajalike patsiendi proovide kogumiseks.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Abecma infusiooni korral võivad tekkida allergilised reaktsioonid. Tõsised ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaksia, võivad olla tingitud Abecmas sisalduvast abiainest dimetüülsulfoksiidist (DMSO). Patsiente, kes pole varem DMSOga kokku puutunud, peab hoolikalt jälgima. Enne infusiooni alustamist, infusiooni ajal ligikaudu iga kümne minuti järel ning infusioonile järgneva

3 tunni jooksul kord tunnis tuleb jälgida elutähtsaid näitajaid (vererõhk, südame löögisagedus ja hapnikuga küllastatus) ja jälgida patsiente võimalike sümptomite suhtes.

Mõju seroloogilistele analüüsidele

HIV-1 ja Abecma valmistamiseks kasutatud lentiviirusel on piiratud ja väikeses ulatuses identne geneetiline materjal (RNA). Seetõttu võivad teatud müügilolevad HIV nukleiinhappe testid anda valepositiivseid tulemusi Abecmat saanud patsientidel.

Vere, elundite, kudede ja rakkude doonorlus

Abecmaga ravitud patsiendid ei tohi loovutada verd, organeid, kudesid ega rakke transplantatsiooniks.

Pikaajaline järelkontroll

Patsiendid registreeritakse registris ja neid jälgitakse, et Abecma pikaajalisest ohutusest ja efektiivsusest paremini aru saada.

Abiained

Ravim sisaldab kuni 33 mmol (752 mg) naatriumi ühes annuses, mis on võrdne 37,6%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab kuni 7 mmol (274 mg) kaaliumi ühes annuses. Sellega tuleb arvestada neerufunktsioonilangusega patsientide või kontrollitud kaaliumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

T-rakkude funktsiooni pärssivate ainetega koosmanustamist ei ole vormikohaselt uuritud. T-rakkude funktsiooni stimuleerivate ainetega koosmanustamist ei ole uuritud ja nende toime pole teada.

Totsilizumabi ja kortikosteroidide kasutamine

Mõned patsiendid vajasisid CRS-i raviks totsilizumabi ja/või kortikosteroidide (vt lõik 4.8). Totsilizumabi ja/või steroide kasutati tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks sagedamini kõrgema rakkude ekspansioonitasemega patsientidel.

Totsilizumabiga ravitud CRS patsientidel oli Abecma rakkude ekspansioonitase kõrgem, mõõdetuna vastavalt 1,4-kordse ja 1,6-kordse kõrgema mediaanse C_{max} (N = 66) ja $AUC_{0...28p\grave{a}eva}$ (N = 65) puhul, võrreldes patsientidega, kes ei saanud ravi totsilizumabiga (N = 61 C_{max} ja N = 60 $AUC_{0...28p\grave{a}eva}$ puhul). Samamoodi oli kortikosteroididega ravitud CRS-ga patsientidel kõrgem Abecma rakkude ekspansioonitase, mõõdetuna vastavalt 1,7 ja 2,2 korda suurema mediaanse C_{max} (N = 18) ja $AUC_{0...28p\grave{a}eva}$ (N = 18) puhul, võrreldes patsientidega, kes ei saa kortikosteroidide (N = 109 C_{max} ja N = 107 $AUC_{0...28p\grave{a}eva}$).

Elusvaktsiinid

Elusviirust sisaldavate vaktsiinidega immuniseerimise ohutust Abecmaga ravi ajal või pärast seda ei ole uuritud. Elusviirust sisaldavate vaktsiinidega vaktsineerimist ei soovitata vähemalt 6 nädalat enne lümfotsüüte vähendava keemiaravi algust, Abecmaga ravi ajal ja kuni immuunsuse taastumiseni pärast ravi Abecmaga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Enne Abecmaga ravi alustamist tuleb fertiilses eas naistel välistada võimalik rasedus.

Teave tõhusa rasestumisvastase vahendi vajaduse kohta lümfotsüüte vähendavat keemiaravi saavatel patsientidel on leitav fudarabiini ja tsüklofosfamiidi ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Soovituse andmiseks kontratseptsiooni kestuse osas pärast ravi Abecmaga ei ole piisavalt andmeid.

Rasedus

Idekabtagenvikleutseeli kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Idekabtagenvikleutseeliga ei ole läbi viidud reproduktiiv- ja arengutoksilisuse uuringuid loomadel, et hinnata, kas see võib rasedale manustamisel loodet kahjustada (vt lõik 5.3)

Ei ole teada, kas idekabtagenvikleutseel võib kanduda lootele. Toimemehhanismist lähtuvalt võivad ülekantud rakud platsentat läbides põhjustada lootetoksilisust, sealhulgas plasmarakkude aplaasiat või hüpogammaglobulineemiat. Seetõttu ei soovitata Abecmat rasedatele ega rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Rasedaid tuleb teavitada võimalikest riskidest lootele. Abecmaga ravimise järgse raseduse osas tuleb nõu pidada raviarstiga.

Kaaluda tuleb Abecmaga ravitud emade vastsündinud imikute immunoglobuliini taseme hindamist.

Imetamine

Ei ole teada, kas idekabtagenvikleutseeli rakud erituvad rinnapiima või kanduvad edasi imetatavale lapsele. Riski rinnaga toidetavale imikule ei saa välistada. Rinnaga toitvaid naisi tuleb teavitada võimalikust ohust imetatavale lapsele.

Fertiilsus

Idekabtagenvikleutseeli toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Idekabtagenvikleutseeli toimeid emas- ja isasloomade fertiilsusele ei ole loomkatsetes hinnatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Abecma võib mõjutada tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Neuroloogiliste kõrvaltoimete, sealhulgas vaimse seisundi muutuse või krampihoogude tekkevõimaluse tõttu peavad Abecmat kasutavad patsiendid hoiduma juhtimisest ja raskete või potentsiaalselt ohtlike masinate käsitsemisest vähemalt 8 nädala jooksul pärast Abecma infusiooni või kuni neuroloogiliste kõrvaltoimete kadumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Selles lõigus kirjeldatud ohutusandmed kajastavad kokkupuudet Abecmaga uuringutes KarMMA ja CRB-401, kus Abecmat said 184 retsidiivse ja refraktaarse hulgimüeloomiga patsienti. Jälgimise kestuse mediaan oli 15,5 kuud. Kõige sagedasemate kõrvaltoimete hulka kuulusid neutropeenia (91,3%), CRS (81,0%), aneemia (70,7%), trombotsütopeenia (66,8%), määratlemata patogeeniinfektsioonid (53,8%), leukopeenia (48,4%), väsimus (39,1%), kõhulahtisus (36,4%), hüpokaleemia (34,2%), hüpofosfateemia (32,6%), iiveldus (32,6%), lümfopeenia (31,5%), püreksia (28,8%), köha (27,2%), hüpokaltseemia (26,6%), viirusinfektsioonid (26,1%), peavalu (23,9%), hüpomagneseemia (22,3%), ülemiste hingamisteede infektsioon (21,7%), artralgia (20,7%), perifeerne turse (20,1%),

vähenenud söögiisu (19,6%), hüpogammaglobulineemia (19,6%) ja febrilne neutropeenia (16,3%); teiste sagedased kõrvaltoimed, mis esinesid madalamal sagedusel ja mida peeti kliiniliselt olulisteks, olid kopsupõletik (10,3%), treemor (8,2%), unisus (5,4%), afaasia (4,3%), entsefalopaatia (4,3%) ja minestus (4,3%).

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 70,1%-l patsientidest. Kõige sagedasemate tõsiste kõrvaltoimete hulka kuulusid CRS (17,4%), kopsupõletik (7,1%), febrilne neutropeenia (6,0%) ja pürektsia (6,0%); muude madalamal sagedusel esinevate ja kliiniliselt olulisteks peetud tõsiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad neutropeenia (4,3%), sepsis (3,8%), trombotsütopeenia (3,8%), segasusseisund (2,2%), düspnoe (2,2%), hüpoktsia (1,6%), vaimse seisundi muutused (1,6%) ja entsefalopaatia (1,6%).

Kõige sagedasemad 3. või 4. astme kõrvaltoimed olid neutropeenia (88,6%), aneemia (58,2%), trombotsütopeenia (53,5%), leukopeenia (45,1%), lümfopeenia (30,4%), määratlemata patogeeninga infektsioonid (17,9%), hüpofosfateemia (17,4%), febrilne neutropeenia (14,7%), hüpokaltseemia (7,1%), viirusinfektsioonid (7,1%), kopsupõletik (6,0%), CRS (5,4%), hüpertensioon (5,4%) ja hüponatreemia (5,4%).

3. või 4. astme kõrvaltoimeid täheldati sagedamini esimese 8 nädala jooksul pärast infusiooni (97,8%), võrrelduna pärast 8 nädala möödumist infusioonist (60,8%). Kõige sagedamini teatatud 3. või 4. astme kõrvaltoimed, millest teatati esimese 8 nädala jooksul pärast infusiooni, olid neutropeenia (87,0%), aneemia (56,0%), trombotsütopeenia (48,4%), leukopeenia (44,0%), lümfopeenia (27,7%) ja hüpofosfateemia (16,3%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 3 on kokku võetud kõrvaltoimed, mida täheldati KarMMA ja CRB-401 uuringutes Abecmaga ravitud vastavalt 128 ja 56 patsiendil sihtannusega tasemetel $150...450 \times 10^6$ CAR-positiivset T-rakku (CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude vastavat annustamisvahemikku vt lõigus 5.1 tabelist 4).

Kõrvaltoimed on esitatud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Abecmaga ravitud patsientidel täheldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõigi astmete esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Bakteriaalsed infektsioonid Viirusinfektsioonid Määratlemata patogeeninga infektsioonid Seeninfektsioonid	Väga sage Väga sage Väga sage Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia Leukopeenia Trombotsütopeenia Febrilne neutropeenia Lümfopeenia Aneemia Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon	Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage Sage
Immuunsüsteemi häired	Tsütokiinide vabanemise sündroom Hüpogammaglobulineemia Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos*	Väga sage Väga sage Sage

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõigi astmete esinemissagedus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpfosfateemia Hüpokaleemia Hüponatreemia Hüpokaltseemia Hüpoalbumineemia Söögiisu vähenemine Hüpomagneseemia	Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage
Psühhiaatrilised häired	Deliiirium ^b Unetus	Sage Sage
Närvisüsteemi häired	Entsefalopaatia ^c Peavalu* Pearinglus ^d Krambihood Hemiparees Afaasia ^e Ataksia ^f Motoorne düsfunktsioon ^g Tremor	Väga sage Väga sage Väga sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage
Südame häired	Tahhükardia* Kodade virvendus*	Väga sage Sage
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon Hüpotensioon ^{*h}	Väga sage Väga sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe Kõha Kopsuödeem Hüpoksia*	Väga sage Väga sage Sage Sage
Seedetrakti häired	Oksendamise Kõhulahtisus Iiveldus Kõhukinnisus Gastrointestinaalne verejooks ⁱ	Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia Müalgia	Väga sage Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Püreeksia* Väsimus ^{*j} Asteenia Tursed ^k Külmavärinad*	Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage
Uuringud	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Vere leeliselise fosfataasi taseme tõus C-reaktiivse valgu taseme tõus*	Väga sage Väga sage Väga sage Sage

* Juhud, millest on teatatud CRS ilminguna.

^a Infektsioonide ja infestatsioonide organsüsteemi klassi kõrvaltoimed on rühmitatud patogeeni tüübi järgi.

^b Deliiirium hõlmab deliiriumi, desorientatsiooni, hallutsinatsioone.

^c Entsefalopaatia hõlmab amneesiat, bradüfreeniat, kognitiivseid häireid, segasusseisundit, tähelepanuhäireid, düskalkuuliat, düsgraafiat, entsefalopaatiat, letargiat, mäluhäireid, vaimse seisundi muutusi, metaboolset entsefalopaatiat, unisust, toksilist entsefalopaatiat.

^d Pearinglus hõlmab pearinglust, presünkoopit, minestust, vertiigot.

^e Afaasia hõlmab afaasiat, düsartriit.

^f Ataksia hõlmab ataksiat, kõnnakuhäireid.

^g Motoorne düsfunktsioon hõlmab motoorset düsfunktsiooni, lihasspasme, lihasnõrkust.

^h Hüpotensioon hõlmab hüpotensiooni, ortostaatilist hüpotensiooni.

ⁱ Seedetrakti verejooks hõlmab seedetrakti verejooksu, hemorroidaalset verejooksu, meleenat, suuveerejooksu.

^j Väsimus hõlmab väsimust, halba enesetunnet.

^k Turse hõlmab turseid, näoturset, üldiseid turseid, perifeerseid turseid, perifeerset paistetust.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Ühendatud uuringutes (KarMMA ja CRB-401) esines CRS 81,0% Abecmat saanud patsientidest. 3. astme või kõrgem CRS (Lee et al, 2014) esines 5,4% patsientidest, surmaga lõppenud (5. astme) CRS-ist teatati 0,5%-l patsientidest. Mediaanaeg ilmnenemiseni mis tahes astmel, oli 1 päev (vahemik: 1...17) ja CRS mediaankestus oli 5 päeva (vahemik: 1...63).

CRSi kõige sagedasemateks ilminguteks olid pürektsia (78,3%), hüpotensioon (32,1%), tahhükardia (25,5%), külmavärinad (23,4%), hüpoksia (16,3%), suurenenud C-reaktiivne valk (16,3%), peavalu (14,7%) ja väsimus (10,9%). 3. astme või kõrgema astme juhud, mida võib täheldada seoses CRSiga, olid kodade virvendus, kapillaaride lekke sündroom, hüpotensioon, hüpoksia ja HLH/MAS.

184 patsiendist sai totalsiluzumabi 45,1% patsientidest; 32,6% said CRSi raviks ühekordse annuse, samal ajal kui 12,5% said rohkem kui ühe totalsiluzumabi annuse. Ühtekokku said sihtannuse taseme järgi 15,8% patsientidest CRSi raviks vähemalt ühe kortikosteroidide annuse. 92 patsiendist sihtannusega 450×10^6 CAR-positiivseid T-rakke, sai totalsiluzumabi CRSi raviks 54,3% ja 22,8% said vähemalt 1 kortikosteroidide annuse. Jälgimise ja ravi juhiseid vt lõigust 4.4.

Neuroloogilised kõrvaltoimed

Ühendatud uuringutes olid 184 patsiendil, sõltumata uurija poolt neurotoksilisuse omistamisest, kõige sagedasemateks neuroloogilisteks või psühhiaatrilisteks kõrvaltoimeteks peavalu (28,8%), pearinglus (15,2%), segasusseisund (13,0%), unetus (9,8%), ärevus (8,2%), treemor (8,2%) ja unisus (6,5%). Teised neuroloogilised kõrvaltoimed, mis esinesid harvemini ja mida peeti kliiniliselt olulisteks, olid afaasia (4,3%) ja entsefalopaatia (4,3%).

Uurijate tuvastatud neurotoksilisus, mis oli CAR T-rakkudega seotud neurotoksilisuse hindamise peamine meetod ainult KarMMA uuringus, esines 18,0% 128-st Abecma't saanud patsiendist, sealhulgas 3. aste 3,1% patsientidest (ilma 4. või 5. astme juhtudeta). Mediaanaeg esimese juhu tekkimiseni oli 2 päeva (vahemik: 1...10). Mediaanne kestus oli 3 päeva (vahemik: 1...26). Ühtekokku said 7,8% patsientidest CAR T-rakkudega seotud neurotoksilisuse raviks vähemalt 1 kortikosteroidiannuse, samal ajal kui sihtannuses 450×10^6 CAR-positiivset T-rakku said 14,8% patsientidest vähemalt 1 kortikosteroidide annuse. Uurija tuvastatud neurotoksilisuse kõige sagedasemad ilmingud olid segasusseisund (9,4%), entsefalopaatia (5,5%), afaasia (4,7%), hallutsinatsioonid (3,1%) ja vaimse seisundi muutused (3,1%). Jälgimise ja ravi juhiseid vt lõigust 4.4.

Febriilne neutropeenia ja infektsioonid

Ühendatud uuringutes esines infektsioone 71,2% patsientidest. 3. või kõrgema astme infektsioone esines 23,4% patsientidest. 3. või 4. astme määratlemata patogeeni nakkused esinesid 17,9%, viirusinfektsioonid 7,1%, bakteriaalsed infektsioonid 3,8% ja seeninfektsioonid 0,5% patsientidest. Määratlemata patogeeni surmaga lõppenud infektsioonidest teatati 1,6% patsientidest ja 0,5% patsientidest oli surmaga lõppev seen- või viirusinfektsioon. Jälgimise ja ravi juhiseid vt lõigust 4.4.

Febriilset neutropeeniat (3. või 4. aste) täheldati 14,7% patsientidest pärast Abecma infusiooni. Febriilne neutropeenia võib olla samaaegne CRS-iga. Jälgimise ja ravi juhiseid vt lõigust 4.4.

Pikaajaline tsütopenia

Patsientidel võib pärast lümfotsüüte vähendavat keemiaravi ja Abecma infusiooni ilmned pikaajaline tsütopenia. Ühendatud uuringutes 34,8% 178 patsiendist, kellel oli 3. või 4. astme neutropeenia ja 72,7% 110 patsiendist, kellel oli 3. või 4. astme trombotsütopenia esimese kuu jooksul pärast Abecma infusiooni ei olnud tervenenu viimaseks hindamiseks esimese kuu

jooksul. 62 neutropeeniaga patsiendist, kes 1. kuuks ei tervenenu, paranes 82,3% 3. või 4. astme neutropeeniast 1,9-kuulise mediaanajaga Abecma infusioonist tervenemiseni. 80 trombotsütopeeniaga patsiendist, kes 1. kuuks ei tervenenu, paranes 71,3% 3. või 4. astme trombotsütopeeniast 2,2-kuulise mediaanajaga kuni tervenemiseni. Jälgimise ja ravi juhiseid vt lõigust 4.4.

Hüpagammaglobulineemia

Ühendatud uuringutes teatati hüpagammaglobulineemiast 19,6% Abecmaga ravitud patsientidest ja mediaanaeg selle tekkimiseni oli 100 päeva (vahemik 15...326). Jälgimise ja ravi juhiseid vt lõigust 4.4.

Immunogeensus

Abecma võib esile kutsuda CAR-vastaseid antikehi. Kliinilistes uuringutes mõõdeti Abecma humoraalset immunogeensus, määrates anti-CAR antikeha seerumis enne ja pärast manustamist. Ühendatud uuringutes avastati 4,3% patsientidest positiivsed infusiooneelsed anti-CAR antikehad ja infusioonijärgsed CAR-vastased antikehad avastati 50,5% patsientidest. Puuduvad tõendid selle kohta, et juba olemasolevate või infusioonijärgsete CAR-vastaste antikehade olemasolu mõjutaks Abecma rakulist ekspansiooni, ohutust või efektiivsust.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Abecma üleannustamise kohta on piiratud andmed.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: ei ole veel omistatud, ATC-kood: ei ole veel omistatud

Toimemehhanism

Abecma on kimäärse antigeeni retseptori (CAR) positiivne T-raku ravi, mis on suunatud B-raku küpsemise antigeenile (BCMA), mis ekspresseerub normaalsete ning pahaloomuliste plasmarakkude pinnal. CAR konstruktsioon sisaldab antigeeni spetsiifilisuse jaoks BCMA-vastast scFv-sihitud domeeni, transmembraani domeeni, CD3-zeta T-rakkude aktivatsioonidomeeni ja 4-1BB kostimuleerivat domeeni. Abecma antigeenispetsiifiline aktiveerimine põhjustab CAR-positiivsete T-rakkude proliferatsiooni, tsütokiinide sekretsiooni ja järgnevat BCMA-d ekspresseerivate rakkude tsütolüütilist tapmist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

KarMMA oli avatud, üheharuline, mitmekeskuseline uuring, milles hinnati Abecma efektiivsust ja ohutust retsidiivse ja refraktaarse hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidel, kes olid saanud vähemalt 3 eelnevat müeloomivastast ravi, sealhulgas immunomodulaatorit, proteasoomi inhibiitorit ja anti-CD38 antikehi ning kes olid viimase raviskeemi suhtes resistentsed. CNS haaratusega müeloomiga patsiendid, kellel oli haigusloos muid BCMA-le suunatud ravisid, allogeenne tüvirakkude siirdamine või varasem geeniteraapia või muu geneetiliselt muundatud T-raku ravi, jäeti uuringust välja. Välja jäeti patsiendid, kellel olid haigusloos kesknärvisüsteemi häired (näiteks krambihood), ebapiisav maksa-, neeru-, luuüdi, südame-, kopsufunktsioon või käimasolev ravi immunosuppressantidega.

Uuring koosnes eelravist (skriinimine, leukaferees ja sildamisravi [vajadusel]); ravist (lümfootsüüte vähendav keemiaravi ja Abecma infusioon); ning (jätkuvast) järelravist vähemalt 24 kuu vältel pärast Abecma infusiooni või kuni haiguse dokumenteeritud progresseerumiseni, olenevalt sellest, kumb kestab kauem. Lümfootsüüte vähendava keemiaravi periood oli üks 3-päevane tsüklofosfamiidi (300 mg/m^2 intravenoosne infusioon kord ööpäevas 3 päeva jooksul) ja fludarabiini (30 mg/m^2 intravenoosne infusioon kord ööpäevas 3 päeva jooksul) tsükkel, mis algas 5 päeva enne Abecma infusiooni määratud kuupäeva. Patsiendid hospitaliseeriti pärast Abecma infusiooni 14 päevaks, et jälgida ja ravida võimalikku CRS-i ja neurotoksilisust.

140 uuringusse kaasatud patsiendist (s.o leukafereesi läbinud) sai Abecma infusiooni 128 patsienti. 140 patsiendist vaid üks ei saanud ravimit valmistamise ebaõnnestumise tõttu. Ühteteist patsienti ei ravitud Abecmaga arsti otsuse ($n = 3$), patsiendi loobumise ($n = 4$), kõrvaltoimete ($n = 1$), progresseeruva haiguse ($n = 1$) või surma ($n = 2$) tõttu enne Abecma manustamist.

Vähivastane ravi haiguse ennetamiseks (sildamine) oli lubatud afereesi ja lümfootsüütide vähendamise vahelisel ajal, kusjuures viimane annus manustati vähemalt 14 päeva enne lümfootsüüte vähendava keemiaravi alustamist. Abecmaga ravitud 128 patsiendist said enamik patsiente (87,5%) uurija äranägemisel vähivastast ravi haiguse ennetamiseks.

Kliinilises uuringus olid annused 150 , 300 või 450×10^6 CAR-positiivset T-rakku infusiooni kohta. Lubatud annusevahemik oli $150 \dots 540 \times 10^6$ CAR-positiivset T-rakku.

Allpool tabelis 4 on näidatud kliinilises uuringus kasutatud sihtannuse tasemed CAR-positiivsete T-rakkude koguarvu põhjal ja vastav tegelikult manustatud annuse vahemik, mis on määratletud CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkudena.

Tabel 4. CAR-positiivsete T-rakkude koguanus koos CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude vastava annusevahemikuga ($\times 10^6$)

Sihtannus CAR-positiivsete T-rakkude koguarvu põhjal, nii elujõulised kui ka mitteelujõulised rakud ($\times 10^6$)	CAR-positiivsed elujõulised T-rakud ($\times 10^6$) (min, max)
150	133...181
300	254...299
450	307...485

Tabel 5 võtab kokku patsiendi ja haiguse tunnuste algväärtused uuringusse kaasatud ja ravitud populatsioonis.

Tabel 5. Demograafilised/haiguse tunnuste algväärtused uuringu populatsioonis

Tunnus	Kokku kaasatud (N = 140)	Kokku ravitud (N = 128)
Vanus (aastates)		
Mediaan (min, max)	60,5 (33; 78)	60,5 (33; 78)
≥ 65 eluaastat, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 eluaastat, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Sugu, mees, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Rass, n (%)		
Aasia	3 (2,1)	3 (2,3)
Negriidne	8 (5,7)	6 (4,7)
Europiidne	113 (80,7)	103 (80,5)
ECOG üldseisund, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 ^a	3 (2,1)	3 (2,3)
Ekstramedullaarse plasmatsütoomiga patsiendid, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Aeg esmadiagnoosist (aastaid), mediaanne (min, max)	6 (1,0; 17,9)	6 (1,0; 17,9)
Varasem tüvirakkude siirdamine, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Tsütogeneetiline kõrge riski algväärtus^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Muudetud ISS-i staadium algväärtuses (tuletatud)^d, n (%)		
I staadium	14 (10,0)	14 (10,9)
II staadium	97 (69,3)	90 (70,3)
III staadium	26 (18,6)	21 (16,4)
Teadmata	3 (2,1)	3 (2,3)
Varasemate müeloomivastaste ravide arv^e, mediaanne (min, max)	6 (3, 17)	6 (3, 16)
Kolmekordselt resistentne^f, n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Kreatiniini kliirens (ml/min), n (%)		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 kuni < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 kuni < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 kuni < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

max = maksimum; min = miinimum

^a nendel patsientidel oli ECOG-skoor kõlblikkuse skriinimisel < 2, kuid halvenes seejärel enne LD-keemiaravi algust ECOG-i skooriks ≥ 2.

^b Tsütogeneetilised kõrvalekalded algväärtuses põhinesid tsütogeneetilistel andmetel kesklaborist, kui need olid saadaval. Kui kesklabori andmed ei olnud kättesaadavad või ei olnud teada, kasutati tsütogeneetikat enne skriinimist.

^c Kõrge risk on määratletud kui deletsioon kromosoomis 17p (del [17p]), translokatsioon, mis hõlmab kromosoomi 4 ja 14 (t [4; 14]) või translokatsioon, mis hõlmab kromosoomi 14 ja 16 (t [14; 16]).

^d Muudetud ISS tuletati ISS-i algseisundi, tsütogeense hälbe ja seerumi laktaatdehüdrogenaasi põhjal.

^e Induktsioonravi koos vereloome tüvirakkude siirdamisega või ilma ning koos järelraviga või ilma loeti üheks raviliiniks.

^f Kolmekordset resistentsust defineeritakse kui samaaegset immunomodulaatori, proteasoomi inhibiitori ja CD38-vastase antikeha resistentsust.

Mediaanaeg leukafereesist ravimi kättesaamiseni oli 32 päeva (vahemik: 24...55 päeva) ja mediaanaeg leukafereesist kuni infusioonini oli 40 päeva (vahemik: 33...79 päeva). Kõigi kliinilises uuringus uuritud annuste mediaanne tegelik manustatud annus oli $315,3 \times 10^6$ CAR-positiivset T-rakku (vahemik: 150,5...518,4).

Efektiivsust hinnati üldise ravivastuse määra (ORR, *overall response rate*), täieliku ravivastuse (CR, *complete response*) määra ja ravivastuse kestuse (DOR, *duration of response*) alusel, nagu see oli määratud sõltumatu läbivaatamiskomisjoni poolt. Teiste efektiivsuse tulemusnäitajate seas oli minimaalne residuaalne haigus (MRD, *minimum residual disease*), kasutades järgmise põlvkonna sekveneerimist (NGS, *next generation sequencing*).

Kliinilises uuringus uuritud annuste ($150...450 \times 10^6$ CAR-positiivset T-rakku) efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 6. Jälgimisperioodi mediaan oli kõigil Abecmaga ravitud patsientidel 19,9 kuud.

Tabel 6. Kokkuvõte efektiivsusest KarMMA uuringu põhjal

	Kaasatud ^a (N = 140)	Ravitud populatsioon Abecma sihtannus (CAR-positiivsed T-rakud)			
		150×10^6 (N = 4)	300×10^6 (N = 70)	450×10^6 (N = 54)	Kokku $150...450 \times 10^6$ (N = 128)
Üldine ravivastuse sagedus (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
95% usaldusintervall ^c	59,4; 74,9	6,8; 93,2	56,4; 79,1	68,6; 90,7	65,8; 81,1
CR või parem, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
95% usaldusintervall ^c	22,4; 37,6	0,6; 80,6	18,4; 40,6	25,9; 53,1	24,7; 40,9
VGPR või parem, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
95% usaldusintervall ^c	40,3; 56,9	6,8; 93,2	32,4; 56,7	50,6; 77,3	44,5; 61,8
MRD-negatiivne seisund^d ja \geq CR					
Põhineb ravitud patsientidel	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
95% usaldusintervall ^b	–	0,6; 80,6	14,8; 36,0	15,0; 39,7	17,8; 33,4
Ravivastuse aeg, n	94	2	48	44	94
Mediaan (kuud)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Minimaalne, maksimaalne	0,5; 8,8	1,0; 1,0	0,5; 8,8	0,9; 2,0	0,5; 8,8
Ravivastuse kestus (PR või parem)^e, n	94	2	48	44	94
Mediaan (kuud)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
95% usaldusintervall	8,0; 11,4	2,8; 28,8	5,4; 11,0	10,3; 17,0	8,0; 11,4

CAR (*chimeric antigen receptor*) = kimäärne antigeeni retseptor; CI (*confidence interval*) = usaldusvahemik; CR (*complete response*) = täielik ravivastus; MRD (*minimal residual disease*) = minimaalne residuaalne haigus; NE (*not estimable*) = pole hinnatav; PR (*partial response*) = osaline ravivastus; sCR (*stringent complete response*) = range täielik ravivastus; VGPR (*very good partial response*) = väga hea osaline ravivastus.

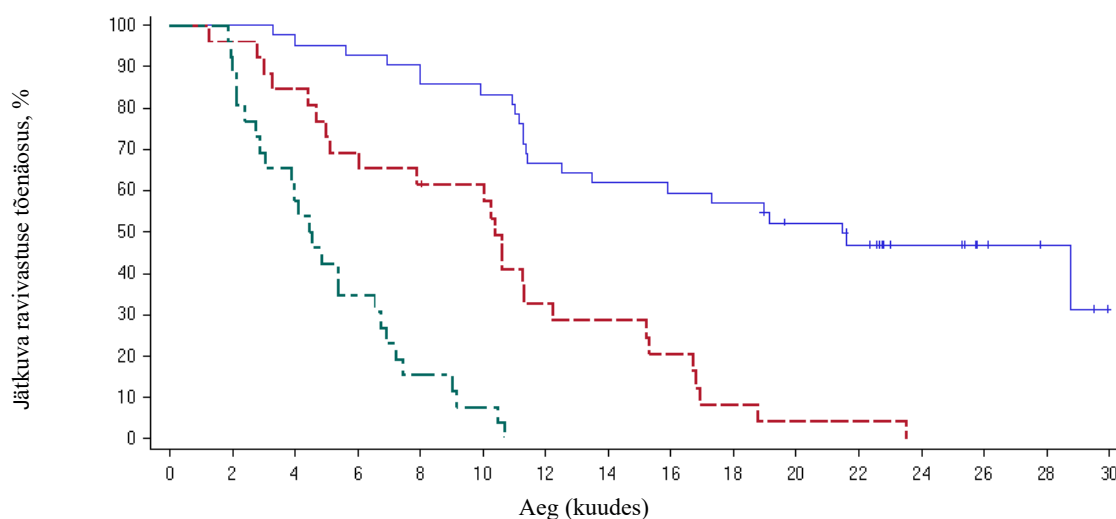
^a Kõik leukafereesi läbinud patsiendid.

^b CAR-positiivsete T-rakkude 150×10^6 annus ei kuulu heakskiidetud annusevahemikku.

- ^c “Kogu (Ravitud populatsiooni” ja “Kaasatud populatsiooni”) kohta: Waldi meetodil usaldusintervall; individuaalsete sihtannuste tasemete kohta: Clopper-Pearsoni meetodil täpne usaldusintervall
- ^d Põhineb lävendil 10^{-5} , kasutades järgmise põlvkonna sekveneerimisanalüüsi. MRD-negatiivsete osakaalu 95% usaldusintervalli saamiseks kasutati sihtannust tasemete puhul ja ravitud populatsiooni puhul Clopperi-Pearsoni meetodil täpset usaldusintervalli.
- ^e Mediaan ja 95% usaldusintervall põhinevad Kaplan-Meieri meetodil.
- Märkus: sihtannus on 450×10^6 CAR-positiivset T-rakku vahemikus $150...540 \times 10^6$ CAR-positiivset T-rakku. CAR-positiivsete T-rakkude 150×10^6 annus ei kuulu heakskiidetud annusevahemikku.

Ravivastuse kestuse kõver Kaplan-Meier meetodil parima üldise ravivastuse järgi on näidatud joonisel 1.

Joonis 1. Ravivastuse kestuse kõver Kaplan-Meieri meetodil põhineb sõltumatu ravivastuse komisjoni ülevaatusel vastavalt IMWG kriteeriumidele – parima üldise ravivastuse järgi (Abecmaga ravitud populatsioon)



CR või parem	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	
PR	26	23	15	9	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

- CR või parem: osalejaid:42, nähte 23, mediaan:21,45 (95% CI: 12,52; NE)
- - - VGPR: osalejaid:26, nähte 25, mediaan:10,38 (95% CI: 5,09; 12,22)
- · - PR: osalejaid 26, nähte 26, mediaan:4,50 (95% CI: 2,96, 6,54)

CI (*confidence interval*) = usaldusintervall; IMWG (*International Myeloma Working Group*) = Rahvusvaheline müeloomi tööühm; NE (*not estimable*) = ei ole hinnatav. Joonisel 1 on arvesse võetud kaks patsienti CAR-positiivsete T-rakkude 150×10^6 annusega, mis ei kuulu heakskiidetud annusevahemikku.

Erirühmad

Eakad

Abecma kliinilises uuringus KarMMa olid 48 (34,3%) patsienti 65-aastased ja vanemad ning 5 (3,6%) 75-aastased või vanemad (vt tabel 5). Nendel patsientidel ja alla 65-aastastel patsientidel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi Abecma ohutuses ega efektiivsuses.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Acecmaga läbi viidud uuringute tulemusi küpsete B-raku neoplasmide ravis laste kõigi alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel.

See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast Abecma infusiooni prolifereeruvad CAR-positiivsed T-rakud ja läbivad mitu kiiret logaritmilist ekspansiooni, millele järgneb biekspponentsiaalne langus. Maksimaalse ekspansiooni (T_{max}) aja mediaan perifeerses veres saabus 11 päeva pärast infusiooni.

Abecma võib perifeerses veres püsida kuni ühe aasta jooksul pärast infusiooni.

Abecma transgeenide tasemed olid positiivselt seotud objektiivse kasvaja ravivastusega (osaline või parem). C_{max} taseme mediaan ravivastusega osalejatel ($N = 93$) oli ligikaudu 4,5 korda kõrgem võrreldes ravivastuseta patsientide vastava tasemega ($N = 34$). Ravivastusega patsientide mediaanne $AUC_{0...28p\grave{a}eva}$ ($N = 93$) oli ligikaudu 5,5 korda suurem kui ravivastuseta patsientidel ($N = 32$).

Erirühmad

Neeru- või maksakahjustus

Abecmaga maksa- ja neerukahjustusega patsientidel uuringuid ei tehtud.

Vanuse, kaalu, soo või rassi mõjud

Vanus (vahemik: 33...78 aastat) ei mõjutanud Abecma ekspansiooni parameetreid. Abecma farmakokineetikat alla 18-aastastel patsientidel ei ole hinnatud.

Väiksema kehamassiga patsientidel oli rakkude ekspansioon suurem. Rakkude farmakokineetilise ekspansiooni suure varieeruvuse tõttu ei peeta kaalu üldist mõju Abecma ekspansiooni parameetritele kliiniliselt oluliseks.

Sugu ei mõjutanud Abecma ekspansiooni parameetreid.

Rassil ja rahvusel ei olnud Abecma ekspansiooni parameetritele olulist mõju.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Abecma sisaldab koetehnoloogiliselt töödeldud inimese T-rakke, seetõttu puuduvad tüüpilised *in vitro* testid, *ex vivo* mudelid või *in vivo* mudelid, mis suudaksid täpselt käsitleda inimtoote toksikoloogilisi omadusi. Seetõttu ei tehtud ravimite väljatöötamises kasutatavaid traditsioonilisi toksikoloogilisi uuringuid. Genotoksilisuse katseid ja kantserogeensuse uuringuid ei tehtud.

Tervete doonorite ja patsientide *in vitro* ekspansiooniuuringud ei näidanud transformatsiooni ja/või immortalisatsiooni tõendeid ega eelistatud integreerumist Abecma T-rakkudes murettekitavate geenide läheduses.

Arvestades ravimi olemust, ei tehtud fertiilsuse, reproduktsiooni ja arengu mittekliinilisi uuringuid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

CryoStor CS10
Naatriumkloriid
Naatriumglükonaat
Naatriumatsetaatrihüdraat
Kaaliumkloriid
Magneesiumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Abecma püsib stabiilsena 1 aasta säilitamisel vedela lämmastiku aurufaasis (≤ -130 °C).

Iga kott tuleb infundeerida 1 tunni jooksul pärast sulatamise algust. Pärast sulatamist tuleb infusiooniks vajaliku ravimi kogust hoida toatemperatuuril (20...25 °C).

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitada ja transportida külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis (≤ -130 °C) ja toode peab jääma külmutatuks, kuni patsient on raviks valmis, et tagada elujõuliste autoloogiliste elusrakkude ülekanne patsiendile. Pärast sulamist EI TOHI ravimit uuesti külmutada.

Säilitamistingimusi pärast ravimpreparaadi sulatamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Etüleenvinüülatsetaadist krüosäilituskott/-kotid hermeetiliselt suletud lisavoolikuga, mis sisaldab/sisaldavad 10...30 ml (50 ml kott), 30...70 ml (250 ml kott) või 55...100 ml (500 ml kott) rakkude dispersiooni.

Iga krüosäilituskott on eraldi pakendatud metallist kasseti.

Üks individuaalne raviannus koosneb ühest või mitmest sama suuruse ja täitemahuga infusioonikotist.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Abecmat tuleb raviasutuses transportida suletud, purunemis- ja lekkekindlates mahutites.

See ravim sisaldab inimese vererakke. Abecmat käsitsevad tervishoiutöötajad peavad kasutama ravimi käsitlemisel sobivaid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid ja kaitseprille), et vältida infektsioonhaiguste võimalikku ülekannet.

Manustamiseks ettevalmistamine

Enne Abecma infusiooni tuleb veenduda, et patsiendi isik vastab Abecma kassetil/kassetidel ja infusioonikotil/-kottidel ja infektsiooniks väljastamise sertifikaadil (RfIC) olevale patsiendituvastusteabele. Abecma infusioonikotti ei tohi kassetist välja võtta, kui patsiendispetsiifilisel etiketil toodud teave ei vasta ettenähtud patsiendile. Kui etikettide ja patsiendituvastusteabe vahel on lahknevusi, tuleb viivitamatult pöörduda tootja poole.

Kui raviks on saadud rohkem kui üks infusioonikott, sulatage iga infusioonikotti ükshaaval. Abecma sulatamise ja infusiooni ajad peavad olema kooskõlas. Infusiooni algusaeg tuleb eelnevalt paika panna ja kohandada sulatamisega, et Abecma oleks infusiooniks ettevalmistatud, kui patsient on valmis.

Sulatamine

- Eemaldage Abecma infusioonikott kassetist ja kontrollige infusioonikotti enne sulatamist, et pakend on terve, nt ei ole kahjustatud või pragusid. Kui infusioonikott näib olevat kahjustatud või lekib, ei tohi ravimit infundeerida ning tuleb hävitada vastavalt kohalikele inimpäritolu materjalide jäätmete käitlemise nõuetele.

- Paigutage infusioonikott teise steriilse kotti sisse.
- Sulatage Abecma heakskiidetud sulatusseadme või veevanni abil 37 °C juures kuni infusioonikotis pole enam nähtavat jääd. Segage koti sisu ettevaatlikult, et hajutada rakumaterjali klompe. Segada tuleb kuni rakuklompe pole näha. Väikesed rakumaterjali klombid peavad ettevaatlikult käsitsi masseerides hajuma. Ärge puhastage, tsentrifugeerige ja/või suspendeerige Abecmat uuesti muus keskkonnas enne infusiooni.

Abecma manustamine

- Infusioonisüsteem tuleb enne infusiooni täita naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
- Infundeerige Abecma 1 tunni jooksul pärast sulatamise algust nii kiiresti kui gravitatsioonimeetodil on võimalik.
- Kui kogu infusioonikoti sisu on infundeeritud, loputage süsteemi naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega samal infusiooniirusel, et tagada kogu ravimi manustamine.
- Järgige sama protseduuri selle patsiendi kõikide järgnevate infusioonikottidega.

Ettevaatusabinõud ravimpreparaadi hävitamisel

Kasutamata ravimpreparaati ja kõiki Abecmaga kokku puutunud materjale (tahked ja vedelad jäätmel) tuleb käsitleda potentsiaalselt nakkusohvlike jäätmetena ja need hävitada vastavalt inimäritolu materjalide käitlemise kohalikele nõuetele.

Juhuslik kokkupuude

Juhusliku kokkupuutumise korral tuleb järgida inimäritolu materjalide käitlemise kohalike nõudeid. Abecmaga kokku puutunud või võimalikult kokku puutunud tööpinnad tuleb saasteainetest puhastada sobiva desinfektandiga.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1539/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. august 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

KK/AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

Celgene Corporation
Building S12
556 Morris Avenue
Summit, NJ 07901
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Põhielemendid:

Totsilizumabi kättesaadavus ja uuringukeskuse kvalifitseerumine kontrollitud jaotusprogrammi kaudu

Müügiloa hoidja tagab, et Abecmat väljastavad haiglad ja nendega seotud keskused oleksid kvalifitseeritud vastavalt kokkulepitud kontrollitud jaotusprogrammidele:

- kohapeal tagades viivituseeta juurdepääsu ühele totsilizumabi annusele patsiendi kohta enne Abecma infusiooni. Raviasutuse jaoks peab olema kättesaadav täiendav totsilizumabi annus 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Raviameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, peavad raviasutuses olema tagatud totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks;
- patsiendi raviga seotud tervishoiutöötajad on läbinud teavitusprogrammi.

Teavitusprogramm

Enne Abecma turule toomist peab müügiloa hoidja igas liikmesriigis kokku leppima riikliku pädeva asutusega õppematerjalide sisu ja formaadi.

Tervishoiutöötajate teavitusprogramm

Kõigile tervishoiutöötajatele, kellelt oodatakse Abecma väljakirjutamist, väljastamist ja manustamist, antakse juhend tervishoiutöötajale, mis sisaldab teavet:

- CRS ja tõsiste neuroloogiliste kõrvaltoimete tuvastamise kohta;
- CRS ja tõsiste neuroloogiliste kõrvaltoimete ravi kohta;
- CRS ja tõsiste neuroloogiliste reaktsioonide piisava jälgimise kohta;
- kogu asjakohase teabe patsientidele edastamise kohta;
- kuidas tagada kohapeal viivituseeta juurdepääsu ühele totsilizumabi annusele patsiendi kohta enne Abecma infusiooni. Raviasutuse jaoks peab olema kättesaadav täiendav totsilizumabi annus 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Raviameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, peavad raviasutuses olema tagatud sobivad alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks;
- kontaktandmed kasvaproovi analüüsiks pärast T-rakulise päritoluga teisese pahaloomulise kasvaja tekkimist;
- ohutuse ja efektiivsuse ja pikaajalise järelkontrolli uuringu ja selles uuringus osalemise tähtsuse kohta;
- kõrvaltoimetest piisava ja nõuetekohase teatamise tagamiseks;
- sulatamisprotseduuri kohta üksikasjalike juhiste esitamise tagamiseks.

Patsiendi teavitusprogramm

Kõikidele Abecmat saavatele patsientidele väljastatakse patsiendikaart, mis sisaldab järgmist olulist teavet:

- CRS ja Abecmaga seotud tõsiste neuroloogiliste kõrvaltoimete riskid
- vajadus teatada oma raviarstile võimalikest CRS ja NT sümptomitest
- vajadus jääda Abecma manustamise koha lähedusse vähemalt 4 nädalaks pärast Abecma infusiooni
- vajadus patsiendikaarti kogu aeg kaasas kanda;
- meeldetuletus patsientidele näidata kõikidele tervishoiutöötajatele patsiendikaarti, sealhulgas erakorralise abi tingimustes, ning teadet tervishoiutöötajatele, et patsient kasutab Abecmat;
- väljad ravimi väljakirjutaja kontaktandmete ja partii numbri märkimiseks.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Abecma pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse edasiseks iseloomustamiseks retsidiveerunud ja refraktaarse hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidel, kes on saanud vähemalt kolme eelnevat ravi, sealhulgas immunomodulaatori, proteasoomi inhibiitori ja CD38-vastase antikehaga, ning kelle haigus on pärast viimast ravi progresseerunud, viib müügiloa hoidja kokkulepitud uuringuplaani alusel registriandmete põhjal läbi prospektiivse uuringu ja esitab selle tulemused.	VahearuanDED esitada vastavalt riskijuhtimiskavale. Lõpparuanne: 2043. aasta I kvartaliks

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Abecma efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks retsidiveerunud ja refraktaarse hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidel, kes on saanud vähemalt kolme eelnevat ravi, peab müügiloa hoidja esitama III faasi uuringu KarMMA-3 (MM-003) tulemused, milles võrreldakse Abecma efektiivsust ja ohutust tavaraviskeemidega retsidiveerunud ja refraktaarse hulgimüeloomiga täiskasvanud uuringus osalejatel.	Jaauuar 2024

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (KASSETT)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abecma 260...500 × 10⁶ rakku infusioonidispersioon
idekabtagenvikleutseel (CAR + elujõulised T-rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Autoloogsed inimese T-rakud, mis on geneetiliselt muudatud *ex vivo* lentiviirusvektorit kodeeriva kimäärse antigeeni retseptoriga (CAR), mis tunneb ära BCMA.
Sisaldab 260...500 × 10⁶ CAR+ elujõulist T-rakku.

3. ABIAINED

Sisaldab: CryoStor CS10, naatriumkloriid, naatriumglükonaat, naatriumatsetaattriühüdraat, kaaliumkloriid, magneesiumkloriid, süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon

10...30 ml/kott

30...70 ml/kott

55...100 ml/kott

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte kiiritada.
Intravenoosne.
Sulatamise ajal segada ettevaatlikult koti sisu.
ÄRGE kasutage leukotsüüte vähendavat filtrit.
TUVASTAGE patsiendi isikuandmed.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis (≤ -130 °C).
Mitte sulatada enne kasutamist.
Uuesti mitte külmutada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

See ravim sisaldab inimese geenmuundatud vererakke.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt inimpäritolu materjalide
käitlemise kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1539/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

SEC:

Eesnimi:

Perekonnanimi:

Patsiendi sünnikuupäev:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Partii nr:

Koti ID:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

INFUSIOONIKOTT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abecma 260...500 × 10⁶ rakku infusioonidispersioon
idekabtagenvikleutseel (CAR + elujõulised T-rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Autoloogsed inimese T-rakud, mis on geneetiliselt muudatud *ex vivo* lentiviirusvektorit kodeeriva
kimäärse antigeeni retseptoriga (CAR), mis tunneb ära BCMA.
Sisaldab 260...500 × 10⁶ CAR+ elujõulist T-rakku.

3. ABIAINED

Sisaldab: CryoStor CS10, naatriumkloriid, naatriumglükonaat, naatriumatsetaatrihüdraat,
kaaliumkloriid, magneesiumkloriid, süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon

10...30 ml/kott

30...70 ml/kott

55...100 ml/kott

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

Mitte kiiritada.

Intravenoosne.

Sulatamise ajal segada ettevaatlikult koti sisu.

ÄRGE kasutage leukotsüüte vähendavat filtrit.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis (≤ -130 °C).
Mitte sulatada enne kasutamist.
Uuesti mitte külmutada.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

See ravim sisaldab inimese geenmuundatud vererakke.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt inimpäritolu materjalide
jäätmete käitlemise kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1539/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Eesnimi:
Perekonnanimi:
Patsiendi sünnikuupäev:
Aph ID/DIN:
JOIN:
Partii nr:
Koti ID:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

**ÜHELE PATSIENDILE ETTENÄHTUD SAADETISEGA KAASAS OLEVAL
INFUSIOONIKS VABASTAMISE SERTIFIKAADIL (RfIC) PEAVAD OLEMA JÄRGMISED
ANDMED**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abecma 260...500 × 10⁶ rakku infusioonidispersioon
idekabtagenvikleutseel (CAR + elujõulised T-rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Autoloogsed inimese T-rakud, mis on geneetiliselt muudatud *ex vivo* lentiviirusvektorit kodeeriva
kimäärse antigeeni retseptoriga (CAR), mis tunneb ära BCMA.

3. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Koti ID manustamiseks	Tegelik täitemaht (ml)*	CAR+ elujõuliste T-rakkude arv ühes kotis
Koti ID:		
Koti ID: <input type="checkbox"/> –		
Koti ID: <input type="checkbox"/> –		
Koti ID: <input type="checkbox"/> –		
Koti ID: <input type="checkbox"/> –		
Koti ID: <input type="checkbox"/> –		
Koti ID: <input type="checkbox"/> –		
Koti ID: <input type="checkbox"/> –		
Kottide koguarv manustamiseks	Annuse maht kokku	Annus (CAR+ elujõuliste T-rakkude arv kokku)

* Tegelik maht on igas kotis sisalduv ravimi täitemaht, mis ei pruugi vastata sihtmahule ravimikoti etiketil.

4. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

5. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

HOIDKE SEE DOKUMENT ALLES JA PANGE SEE ABECMA MANUSTAMISE
ETTEVALMISTAMISE AJAKS KÄEPÄRAST.

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

6. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Ei kohaldata.

7. KÕLBLIKKUSAEG JA PARTII MUUD SPETSIIFILISED ANDMED

Ravimi ja annuse andmed:

Tootja:	
Valmistamise kuupäev:	
Kõlblik kuni:	
Elujõuliste rakkude protsent:	

8. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

See ravim sisaldab inimese geenmuundatud vererakke.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt inimpäritolu materjalide jäätmete käitlemise kohalikele nõuetele.

9. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Patsiendi andmed

Eesnimi:		Perekonnanimi:	
Sünniaeg:		Partii number:	
JOIN:		Riik:	
APH ID/DIN:			
SEC:			

10. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

11. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1539/001

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Abecma 260...500 × 10⁶ rakku infusioonidispersioon idekabtagenvikleutseel (CAR + elujõulised T-rakud)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Teie arst annab teile patsiendi teabekaardi. Lugege seda hoolikalt ning jälgige selle toodud juhiseid.
- Näidake seda patsiendi teabekaarti alati arstile või meditsiiniõele, kui nende vastuvõtule lähete, või kui te lähete haiglasse.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Abecma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teile manustatakse Abecmat
3. Kuidas Abecmat manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Abecmat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Abecma ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Abecma

Abecma on ravim, mida nimetatakse „geneetiliselt muundatud rakuteraapiaks“. Ravimis sisalduv toimeaine on idekabtagenvikleutseel, mis on valmistatud teie enda vere valgelibledest, mida nimetatakse T-rakkudeks.

Milleks Abecmat kasutatakse

Abecmat kasutatakse hulgimüeloomiga (luuüdi vähk) täiskasvanute raviks.

Seda manustatakse siis, kui varasemad ravimid ei ole toimunud või kui vähk on tagasi tulnud.

Kuidas Abecma toimib

Teie verest võetud vere valgeliblesid on geneetiliselt muundatud, et nad sihtmärgistaksid keha müeloomirakke.

Abecma infundeerimisel teie verre hävitavad muundatud vere valgelibled müeloomirakke.

2. Mida on vaja teada, enne kui teile manustatakse Abecmat

Teile ei tohi Abecmat manustada

- kui te olete selle ravimi mis tahes teiste koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui arvate, et võite olla allergiline, küsige nõu oma arstilt.
- kui te olete allergiline teile Abecmaga ravimise ettevalmistamiseks kasutatavate lümfotsüüte vähendavaks keemiaraviks antavate ravimite mis tahes koostisosade suhtes.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Abecma manustamist peate oma arstile ütlema, kui:

- teil on kopsu- või südameprobleeme
- teil on madal vererõhk
- teile on viimase 4 kuu jooksul tehtud tüvirakkude siirdamine
- teil on siiriku äratõukereaktsiooni tunnused või sümptomid. See juhtub siis, kui siirdatud rakud ründavad teie keha, põhjustades sümptomeid nagu lööve, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja verine väljaheide
- teil on infektsioon. Infektsioon tuleb välja ravida enne teile Abecma manustamist.
- te märkate oma vähi sümptomite süvenemist. Mäeloomi korral võivad need olla palavik, nõrkustunne, luuvähi, seletamatu kaalulangus.
- teil on olnud tsütomegaloviiruse (CMV) infektsioon, B- või C-hepatiit või inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV).
- teid on viimase 6 nädala jooksul vaktsineeritud või plaanite seda teha mõne järgmise kuu jooksul.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Abecma manustamist nõu oma arstiga.

Analüüsid ja kontrollid

Enne Abecma manustamist teie arst:

- kontrollib teie kopsu, südant ja vererõhku.
- otsib infektsiooni tunnuseid; mis tahes infektsioon tuleb välja ravida enne Abecma manustamist.
- kontrollib, kas teie vähi on süvenenud.
- kontrollib CMV-infektsiooni, B-hepatiidi, C-hepatiidi või HIV-infektsiooni olemasolu.

Pärast Abecma manustamist

- On tõsiseid kõrvaltoimeid, millest peate oma arstile või meditsiiniõele kohe teatama ja mille korral peate viivitamatult arstiabi saama. Vt lõik 4 „Tõsised kõrvaltoimed“.
- Arst teeb teile regulaarselt vereanalüüse, sest vererakkude arv võib väheneda.
- Püsige vähemalt 4 nädalat selle raviasutuse läheduses, kus teile Abecmat manustati. Vt lõigud 3 ja 4.
- Ärge annetage siirdamiseks verd, elundeid, kudesid ega rakke.

Lapsed ja noorukid

Abecmat ei tohi anda alla 18-aastastele lastele ja noorukitele.

Muud ravimid ja Abecma

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh käsimüügiravimeid.

Teie immuunsüsteemi mõjutavad ravimid

Enne Abecma manustamist öelge oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate mõnda immuunsüsteemi nõrgestavat ravimit, näiteks kortikosteroide. Seda seetõttu, et need ravimid võivad mõjutada Abecma toimet.

Teavet ravimite kohta, mida teile antakse enne Abecma kasutamist, vt lõik 3.

Vaktsineerimised

Teile ei tohi manustada teatud vaktsiine, mida nimetatakse elusvaktsiinideks:

- 6 nädala jooksul enne lühikest keemiaravi kuuri (nn lümfotsüüte vähendav keemiaravi), et teie keha Abecma jaoks ette valmistada.
- Abecma ravi ajal.
- pärast ravi immuunsüsteemi taastumise ajal.

Pidage nõu oma arstiga, kui teil on vaja end vaktsineerida.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. See on vajalik, sest Abecma toime rasedatele või imetavatele naistele ei ole teada ning võib kahjustada teie sündimata last või rinnaga toidetavat last.

- Kui te jääte pärast ravi Abecmaga rasedaks või arvate end olevat rase, pidage kohe nõu oma arstiga.
- Enne ravi alustamist tehakse teile rasedustest. Abecmat tohib manustada ainult siis, kui testi tulemused näitavad, et te pole rase.

Rääkige rasedusest oma arstiga, kui teile on manustatud Abecmat.

Autojuhtimine ja masinate käsitlemine

Ärge juhtige autot, käsitsege masinaid ega osalege vaimset erksust vajavates tegevustes vähemalt 8 nädalat pärast ravi või kuni teie arst ütleb, et olete täielikult paranenud. Abecma võib põhjustada unisust või põhjustada segasust või krampe (krambihood).

Abecma sisaldab naatriumi, kaaliumi ja dimetüülsulfoksiidi (DMSO)

Ravim sisaldab kuni 752 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes annuses. See on võrdne 37,6% naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Ravim sisaldab 274 mg kaaliumi ühes annuses. Sellega tuleb arvestada neerufunktsioonilangusega patsientide või kontrollitud kaaliumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

Kui teile ei ole varem dimetüülsulfoksiidi manustatud, tuleb teid infusiooni esimeste minutite jooksul hoolikalt jälgida.

3. Kuidas Abecmat manustatakse

Vere andmine Abecma valmistamiseks teie vere valgelibledest

- Teie arst võtab teilt veidi verd, kasutades veenis olevat voolikut (kateetrit). Osa teie vere valgelibledest eraldatakse teie verest ja ülejäänud veri viiakse tagasi teie kehasse. Seda nimetatakse leukafereesiks ja see võib kesta 3...6 tundi. Võimalik, et seda protsessi tuleb korrata.
- Teie vere valgelibled külmutatakse ja saadetakse Abecma valmistamiseks.

Muud ravimid, mida teile enne Abecmat manustatakse

- Mõni päev enne Abecma manustamist tehakse teile lühike keemiaravi kuur. Selle eesmärk on eemaldada olemasolevad vere valgelibled.
- Vahetult enne Abecma manustamist antakse teile parasetamooli ja antihistamiini. Selle eesmärk on vähendada infusioonireaktsioonide ja palaviku tekkeriski.

Kuidas Abecmat manustatakse

- Arst kontrollib, kas Abecma valmistati teie enda verest, võrreldes ravimi etiketidel olevate patsiendiandmete vastavust teie andmetele.
- Abecmat manustatakse infusioonitilguti kaudu veeni.

Pärast Abecma manustamist

- Püsige vähemalt 4 nädalat selle raviasutuse läheduses, kus teile Abecmat manustati.
- Raviasutuses võidakse teid igapäevaselt jälgida vähemalt 10 päeva vältel, et teie arst saaks kontrollida, kas teie ravi toimib, ja aidata teid kõrvaltoimete ilmnemisel. Vt lõigud 2 ja 4.
- Ärge annetage siirdamiseks verd, elundeid, kudesid ega rakke.

Kui jätate visiidi vahele

Helistage oma arstile või raviasutusse esimesel võimalusel, et uus kohtumine kokku leppida.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui pärast Abecma manustamist tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest, teavitage sellest kohe oma arsti. Need tekivad tavaliselt esimese 8 nädala jooksul pärast infusiooni, kuid võivad tekkida ka hiljem:

- palavik, külmavärinad, hingamisraskused, pearinglus või peapööritus, iiveldus, peavalu, kiire südamerütm, madal vererõhk või väsimus – need võivad olla tsütokiinide vabanemise sündroomi ehk CRS-i sümptomid, mis on tõsine ja võib lõppeda surmaga.
- segasus, mäluhäired, rääkimisraskused või aeglustunud kõne, kõne mõistmise raskused, tasakaalu või koordinatsiooni kaotus, desorienteeritus, madal erksus (teadvuse langus) või liigne unisus, teadvusekaotus, meelepetted, krambid (krambihood), värisemine või nõrkus koos liikuvuse kaotusega ühes kehapooles.
- mistahes infektsiooni tunnused, sealhulgas palavik, külmavärinad või vappumine, kõha, õhupuudus, kiire hingamine ja kiire pulss.
- väga suure väsimuse või nõrkuse tunne või õhupuudus – mis võib olla vere punaliblede arvu vähenemise (aneemia) tunnuseks.
- verejooks või ilma põhjuseta kergelt tekkivad verevalumid, sealhulgas ninaverejooks või verejooks suust või soolestikust, mis võib viidata madalale trombotsüütide tasemele veres.

Öelge kohe oma arstile, kui teil tekib mõni ülaltoodud kõrvaltoimetest, kuna te võite vajada kiiret arstiabi.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Väga sage: võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st

- energiapuudus
- kõrge vererõhk
- vähenenud söögiisu
- kõhukinnisus
- pahklude, käte, jalgade ja näo paistetused
- liigesevalu
- vere valgeliblede vähesus (neutrofiilid, leukotsüüdid ja lümfotsüüdid), mis võib suurendada infektsiooniohtu
- infektsioonid, sealhulgas kopsupõletik või hingamisteede, suu, naha, kuseteede või vere infektsioonid, mis võivad olla bakteriaalsed, viiruslikud või seenhaigused
- laboratoorsete analüüside tulemused, mis näitavad infektsioonide vastu võitlemisel oluliste antikehade, immunoglobuliinide (hüpogammaglobulineemia) madalat taset
- laboratoorsete analüüside tulemused, mis näitavad kaltsiumi, naatriumi, magneesiumi, kaaliumi, fosfaadi või albumiini tasemete langust, mis võib põhjustada väsimust, lihasnõrkust või krampe või ebaregulaarset südamegevust
- laboratoorsete analüüside tulemused, mis näitavad maksaensüümide aktiivsuse tõusu (ebanormaalne maksafunktsiooni test) või valgu (C-reaktiivne valk) suurenenud taset veres, mis võib viidata põletikule.

Sage: võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st

- immuunsüsteemi aktiveerimisest tingitud raske põletik, mis võib põhjustada tõsiseid kahjustusi kehas
- unehäired
- lihasevalu
- keha ebanormaalsed liigutused või koordineerimise puudumine
- ebahülglane või ebaregulaarne südametegevus
- vedelik kopsudes
- vere madal hapnikutase, mis võib põhjustada õhupuudust, segasust või unisust.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Abecmat säilitada

Järgmine teave on ainult arstidele.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud kasseti ja infusioonikoti etikettidel pärast „EXP“.

Säilitatakse ja transporditakse külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis ($\leq -130\text{ °C}$). Ärge sulatage ravimit enne, kui see on kasutusvalmis. Uuesti mitte külmutada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui infusioonikott on kahjustatud või lekib.

Ravim sisaldab inimese geneetiliselt muundatud vererakke. Kasutamata ravimpreparaat või inimpäritolu materjalide jäätmed tuleb hävitada vastavalt inimpäritolu jäätmematerjalide käitlemise kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Abecma sisaldab

- Toimeaine on idekabtagenvikleutseel. Iga Abecma infusioonikott sisaldab idekabtagenvikleutseeli rakudispersiooni BCMA-vastase kimäärse antigeeni retseptori ekspresseerimiseks geneetiliselt muundatud autoloogsete T-rakkude (CAR-positiivsed elujõulised T-rakud) partiist sõltuvas kontsentratsioonis. Ühes või mitmes infusioonikotis sisaldub kokku $260...500 \times 10^6$ CAR-positiivset elujõulist T-rakku.
- Teised koostisosad (abiained) on Cryostor CS10, naatriumkloriid, naatriumglükonaat, naatriumatsetaatrihüdraat, kaaliumkloriid, magneesiumkloriid, süstevesi. Vt lõik 2, „Abecma sisaldab naatriumi, kaaliumi ja dimetüülsulfoksiidi (DMSO)“.

Kuidas Abecma välja näeb ja pakendi sisu

Abecma värvitu rakkude infusioonidispersioon, mida tarnitakse ühes või mitmes infusioonikotis ja on ühekaupa pakitud metallkassetti. Iga kott sisaldab 10 ml kuni 100 ml rakkude dispersiooni.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu.

See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Enne Abecma manustamist on tähtis kogu protseduuri sisu läbi lugeda.

Ettevaatusabinõud enne ravimi käsitlemist või manustamist

- Abecmat tuleb transportida raviasutuses kinnistes, purunemis- ja lekkekindlates konteinerites.
- See ravim sisaldab inimese vererakke. Abecmat käsitlevad tervishoiutöötajad peavad järgima sobivaid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid ja kaitseprille), et vältida nakkushaiguste potentsiaalset edasikandumist.

Manustamiseks ettevalmistamine

- Enne Abecma infusiooni tuleb veenduda, et patsiendi isik vastab kordumatule patsienditeabele Abecma kassetil/kassetidel, infusioonikotil/kottidel ja infusiooniks väljastamise sertifikaatidel (RfIC).
- Abecma infusioonikotti ei tohi kassetist välja võtta, kui patsiendispetsiifilisel etiketil toodud teave ei vasta ettenähtud patsiendile. Kui etikettide ja patsiendituvastusteabe vahel on lahknevusi, tuleb viivitamatult pöörduda tootja poole.
- Kui raviks on saadud rohkem kui üks infusioonikott, sulatage iga infusioonikotti ükshaaval. Abecma sulatamise ja infusiooni ajad peavad olema kooskõlas. Infusiooni algusaeg tuleb eelnevalt paika panna ja kohandada sulatamisega, et Abecma oleks infusiooniks ettevalmistatud, kui patsient on valmis.

Sulatamine

- Võtke Abecma infusioonikott kassetist välja ja kontrollige, et infusioonikott oleks enne sulatamist terve, nt ei oleks kahjustatud või pragusid. Kui infusioonikott näib olevat kahjustatud või lekib, ei tohi ravimit infundeerida ning tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele inimpäritolu materjalide jäätmete käitlemiseks.
- Paigutage infusioonikott teise steriilse koti sisse.
- Sulatage Abecma heakskiidetud sulatusseadme või veevanni abil 37 °C juures kuni infusioonikotis pole enam nähtavat jääd. Segage koti sisu ettevaatlikult, et hajutada rakumaterjali klompe. Segada tuleb kuni rakuklompe pole enam näha. Väikesed rakumaterjali klombid peavad ettevaatlikult käsitsi masseerides hajuma. Ärge puhastage, tsentrifugeerige ja/või suspendeerige Abecmat uuesti muus keskkonnas enne infusiooni.

Abecma manustamine

- ÄRGE kasutage leukotsüüte vähendavat filtrit.
- Abecma intravenooset infusiooni tohib manustada ainult tervishoiutöötaja, kellel on kogemusi immunosupressiooniga patsientidega ja kes on valmis anafülaksiaga toime tulema.
- Veenduge, et totsilizumab ja hädaabivahendid on olemas enne infusiooni ja toibumise ajaks. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, peab ravisutusel olema tagatud totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.
- Abecma infusiooniks võib kasutada tsentraalveeni ja seda soovitatakse nende patsientide puhul, kelle perifeersete veenide seisund on halb.
- Veenduge, et patsiendi isik vastab kordumatule patsienditeabele Abecma infusioonikotil.
- Infusioonisüsteem tuleb enne infusiooni täita naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
- Infundeerige Abecma 1 tunni jooksul pärast sulatamise algust nii kiiresti kui gravitatsioonimeetodil on võimalik.
- Kui kogu infusioonikoti sisu on infundeeritud, loputage süsteemi naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega samal infusioonikiirusel, et tagada kogu ravimi manustamine.
- Järgige sama protseduuri selle patsiendi kõigi järgnevate infusioonikottide puhul.

Abecma hävitamine

- Kasutamata ravimpreparaati ja kõiki Abecmaga kokku puutunud materjale (tahked ja vedelad jäätmel) tuleb käsitleda potentsiaalselt nakkusohtlike jäätmetena ja need hävitada vastavalt inimpäritolu materjalide käitlemise kohalikele nõuetele.

Juhuslik kokkupuude

- Juhusliku kokkupuutumise korral tuleb järgida inimpäritolu materjalide käitlemise kohalikke nõudeid. Abecmaga võimalikult kokku puutunud tööpinnad ja materjalid tuleb saasteainetest puhastada sobiva desinfektandiga.