

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Abecma 260 - 500 x 10⁶ stanica disperzija za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Abecma (idekaptagen vikleucel) je genetički modificirana autologna imunoterapija koja se sastoji od ljudskih T-stanica transduciranih lentivirusnim vektorom (LVV) koji kodira kimerični antigenski receptor (engl. *chimeric antigen receptor*, CAR) koji prepoznaje antigen sazrijevanja B-stanica.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Svaka infuzijska vrećica lijeka Abecma specifična za bolesnika sadrži disperziju stanica idekaptagen vikleucela u koncentraciji autolognih T-stanica genetički modificiranih kako bi se izrazio kimerični antigenski receptor anti-BCMA (CAR-pozitivne vijabilne T-stanice) ovisnoj o seriji. Gotov lijek pakiran je u jednoj ili više infuzijskih vrećica koje sadrže disperziju stanica od 260 do 500 x 10⁶ CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica.

Jedna infuzijska vrećica sadrži 10 – 30 ml, 30 – 70 ml ili 55 – 100 ml disperzije za infuziju.

Sastav stanica i konačni broj stanica variraju između pojedinačnih serija za bolesnika. Pored T-stanica, mogu biti prisutne stanice prirodne ubojice (engl. *natural killer*, NK). Kvantitativne informacije o broju CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica po vrećici navedene su u dokumentaciji certifikata koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (engl. *release for infusion certificate*, RfIC certifikat) koja se nalazi ispod poklopca transportnog kriogenog spremnika.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 5% dimetilsulfoksida (DMSO), do 752 mg natrija i do 274 mg kalija po dozi.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za infuziju.

Bezbojna disperzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Abecma indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom koji su primili najmanje tri prethodne terapije, uključujući imunomodulatorni lijek, inhibitor proteasoma i anti-CD38 antitijelo i u kojih je bolest napredovala pri zadnjoj terapiji.

4.2 Doziranje i način primjene

Abecma se mora primjenjivati u specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi.

Liječenje lijekom Abecma treba započeti pod vodstvom i nadzorom zdravstvenog radnika s iskustvom u liječenju zloćudnih hematoloških bolesti i obučenog za primjenu lijeka te liječenje i zbrinjavanje bolesnika koji se liječe lijekom Abecma.

Prije infuzije lijeka Abecma trebaju biti dostupne najmanje jedna doza tocilizumaba za primjenu u slučaju sindroma oslobađanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS) i oprema za hitnu pomoć. Zdravstvena ustanova mora imati pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od svake prethodne doze. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, prije infuzije moraju biti dostupne druge odgovarajuće mjere liječenja CRS-a umjesto tocilizumaba.

Doziranje

Lijek Abecma namijenjen je isključivo za autolognu primjenu (vidjeti dio 4.4). Proizvodnja i puštanje lijeka Abecma u promet obično traje oko 4 - 5 tjedana.

Liječenje se sastoji od jedne doze za infuziju koja sadrži disperziju CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica u jednoj ili više infuzijskih vrećica. Ciljana doza iznosi 420×10^6 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica unutar raspona od 260 do 500×10^6 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica. Dodatne informacije o dozi potražite u priloženom certifikatu da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja (RfIC).

Predliječenje (kemoterapija za limfocitnu depleciju)

Kemoterapija za limfocitnu depleciju koja se sastoji od 300 mg/m^2 ciklofosfamida intravenski (i.v.) i 30 mg/m^2 fludarabina i.v. mora se primjenjivati tijekom 3 dana. Za informacije o prilagodbi doze kod oštećenja funkcije bubrega vidjeti podatke o propisivanju ciklofosfamida i fludarabina.

Abecma se primjenjuje 2 dana nakon završetka kemoterapije za limfocitnu depleciju, a najviše do 9 dana. Dostupnost lijeka Abecma mora se potvrditi prije početka kemoterapije za limfocitnu depleciju. Ako postoji odgoda od više od 4 tjedna između završetka kemoterapije za limfocitnu depleciju i infuzije, bolesnik mora ponovno primiti kemoterapiju za limfocitnu depleciju prije primanja lijeka Abecma.

Premedikacija

Kako bi se smanjio rizik od reakcija na infuziju, bolesnik mora prethodno primiti paracetamol (500 do 1000 mg peroralno) i difenhidramin (12,5 mg i.v. ili 25 do 50 mg peroralno) ili neki drugi H1-antihistaminik, otprilike 30 do 60 minuta prije infuzije lijeka Abecma.

Treba izbjegavati profilaktičku primjenu sistemskih kortikosteroida jer primjena može utjecati na aktivnost lijeka Abecma. Terapijske doze kortikosteroida treba izbjegavati 72 sata prije početka kemoterapije za limfocitnu depleciju te nakon infuzije lijeka Abecma, osim za liječenje CRS-a, neuroloških toksičnosti i drugih hitnih slučajeva opasnih po život (vidjeti dio 4.4).

Klinička procjena prije infuzije

Liječenje lijekom Abecma treba odgoditi u nekih rizičnih skupina bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Praćenje nakon infuzije

- Bolesnike je potrebno nadzirati prvih 10 dana nakon infuzije u specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi u odnosu na znakove i simptome CRS-a, neurološke događaje i druge toksičnosti.
- Nakon prvih 10 dana nakon infuzije bolesnika treba nadzirati prema odluci liječnika.
- Bolesnike treba uputiti da ostanu u blizini (unutar 2 sata putovanja) specijalizirane zdravstvene ustanove najmanje 4 tjedna nakon infuzije.

Posebne populacije

Bolesnici s infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), virusom hepatitisa B (HBV) i virusom hepatitisa C (HCV)

Nema kliničkog iskustva u bolesnika s aktivnom infekcijom HIV-om, HBV-om ili HCV-om. Probir na HBV, aktivni HIV i aktivni HCV mora se provesti prije prikupljanja stanica za proizvodnju. Materijal dobiven leukaferezom od bolesnika s aktivnom infekcijom HIV-om ili aktivnom infekcijom HCV-om neće se prihvatiti za proizvodnju lijeka Abecma (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Abecma u djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Abecma je samo za intravensku primjenu.

Primjena

- NE upotrebljavati filter za leukocitnu depleciju.
- Osigurajte da tocilizumab, ili odgovarajući zamjenski lijek u iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, i oprema za hitnu pomoć budu na raspolaganju prije infuzije i tijekom razdoblja oporavka.
- Za infuziju lijeka Abecma moguće je upotrijebiti središnji venski pristup i preporučuje se u bolesnika sa slabim perifernim pristupom.
- Provjerite podudara li se bolesnikov identitet s identifikatorima bolesnika na infuzijskoj vrećici lijeka Abecma.

Za upute o pripremi, primjeni, slučajnom izlaganju i zbrinjavanju lijeka vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Potrebno je razmotriti kontraindikacije kemoterapije za limfocitnu depleciju.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Moraju se primjenjivati zahtjevi sljedivosti lijekova za naprednu terapiju koja se temelji na liječenju stanicama. Kako bi se osigurala sljedivost, naziv lijeka, broj serije i ime liječenog bolesnika treba čuvati još 30 godina nakon isteka roka valjanosti lijeka.

Razlozi za odgodu liječenja

Zbog rizika povezanih s liječenjem lijekom Abecma, infuziju treba odgoditi do 7 dana ako bolesnik ima bilo koje od sljedećih stanja:

- neriješene ozbiljne štetne događaje (naročito plućne događaje, srčane događaje ili hipotenziju) uključujući one nakon prethodnih kemoterapija
- aktivne infekcije ili upalne poremećaje (uključujući pneumonitis, miokarditis ili hepatitis)
- aktivnu reakciju presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GVHD).

Autologna primjena

Lijek Abecma namijenjen je isključivo za autolognu primjenu i ni u kojem slučaju ne smije se primijeniti drugim bolesnicima. Prije infuzije, identitet bolesnika mora se podudarati s identifikatorima bolesnika na infuzijskoj vrećici, kazeti i certifikatu da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja (RfIC) lijeka Abecma. Lijek Abecma ne smije se primijeniti ako informacije na naljepnici specifičnoj za bolesnika ne odgovaraju predviđenom bolesniku.

Prateća bolest

Bolesnici s aktivnim poremećajem središnjeg živčanog sustava (SŽS) ili neadekvatnom funkcijom bubrega, jetre, pluća ili srca vjerojatno su podložniji posljedicama nuspojava opisanih u nastavku i zahtijevaju posebnu pažnju.

Patologija središnjeg živčanog sustava

Nema iskustva u primjeni lijeka Abecma u bolesnika s mijelomom zahvaćenim SŽS-om ili drugim postojećim, klinički relevantnim patologijama SŽS-a.

Prethodna transplantacija alogenih matičnih stanica

Ne preporučuje se bolesnicima da prime lijek Abecma unutar 4 mjeseca nakon transplantacije alogenih matičnih stanica zbog potencijalnog rizika od pogoršanja GVHD-a uzrokovanog lijekom Abecma. Leukaferezu za proizvodnju lijeka Abecma treba provesti najmanje 12 tjedana nakon transplantacije alogenih matičnih stanica.

Prethodno liječenje anti-BCMA terapijom

Ograničeno je iskustvo s lijekom Abecma u bolesnika prethodno izloženih terapiji usmjerenoj na BCMA.

Postoje ograničeni podaci o liječenju bolesnika drugom dozom lijeka Abecma. U usporedbi s inicijalnim liječenjem, odgovori na ponovljeno liječenje lijekom Abecma bili su rijetki i manje trajni. Osim toga, u tih su bolesnika zabilježeni smrtni ishodi.

Sindrom oslobađanja citokina

CRS, uključujući smrtonosne ili po život opasne reakcije, dogodio se nakon infuzije lijeka Abecma. Gotovo svi bolesnici doživjeli su određeni stupanj CRS-a. Medijan vremena do nastupa CRS-a iznosio je 1 dan (raspon: od 1 do 12 dana) (vidjeti dio 4.8).

Praćenje i liječenje CRS-a

CRS treba identificirati na temelju kliničke prezentacije. Bolesnike treba procijeniti i liječiti zbog drugih uzroka vrućice, hipoksije i hipotenzije. Zabilježeno je da je CRS povezan s nalazima hemofagocitne limfocitocitoze / sindroma aktivacije makrofaga (HLH/MAS), a fiziologija sindroma može se preklapati. MAS je potencijalno po život opasno stanje, pa bolesnike treba pažljivo nadzirati kako bi se uočila pojava MAS-a. Liječenje MAS-a treba primijeniti u skladu sa smjernicama ustanove.

Jedna doza tocilizumaba po bolesniku mora biti u zdravstvenoj ustanovi i dostupna za primjenu prije infuzije lijeka Abecma. Zdravstvena ustanova mora imati pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od svake prethodne doze. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice, koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, zdravstvena ustanova mora imati pristup drugim odgovarajućim mjerama liječenja CRS-a umjesto tocilizumaba. Bolesnike je potrebno nadzirati prvih 10 dana nakon infuzije lijeka Abecma u specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi u odnosu na znakove i simptome CRS-a. Nakon tih prvih 10 dana, bolesnike treba nadzirati prema odluci liječnika. Bolesnicima je potrebno savjetovati da nakon infuzije ostanu u blizini specijalizirane zdravstvene ustanove (na udaljenosti od 2 sata putovanja) još najmanje 4 tjedna nakon infuzije i da

odmah potraže medicinsku pomoć ako im se u bilo kojem trenutku pojave znakovi ili simptomi CRS-a.

Pri prvim znakovima CRS-a potrebno je uvesti liječenje potpornim liječenjem, tocilizumabom ili tocilizumabom i kortikosteroidima, kako je navedeno u tablici 1. Abecma se može nastaviti ekspanirati i perzistirati nakon primjene tocilizumaba i kortikosteroida (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika kod kojih se pojavi CRS, treba pažljivo nadzirati rad srca i organa sve dok se simptomi ne povuku. Kod teškog ili po život opasnog CRS-a, treba razmotriti nadzor na razini jedinice intenzivne njege i potpurnu terapiju.

U slučaju sumnje na istodobnu neurološku toksičnost tijekom CRS-a, liječite neurološku toksičnost prema preporukama iz tablice 2 i koristite agresivnije intervencije za dvije reakcije navedene u tablicama 1 i 2.

Ranija eskalacija (tj. viša doza kortikosteroida, alternativni anticitokini, terapije protiv T-stanica) preporučuje se u bolesnika s refraktornim CRS-om unutar 72 sata nakon infuzije lijeka Abecma, karakteriziranim trajnom vrućicom, toksičnošću po krajnje organe (npr. hipoksijom, hipotenzijom) i/ili nije došlo do poboljšanja stupnja HLH/MAS-a unutar 12 sati nakon intervencije prve linije.

Tablica 1. Ocjenjivanje stupnja CRS-a i smjernice za liječenje

Stupanj CRS^a	Tocilizumab	Kortikosteroidi
1. stupanj Simptomi zahtijevaju samo simptomatsko liječenje (npr. vrućica, mučnina, umor, glavobolja, mialgija, malaksalost).	Ako nastupe 72 sata ili više nakon infuzije, liječite simptomatski. Ako se pojave manje od 72 sata nakon infuzije i simptomi nisu kontrolirani samo potpornom terapijom, razmotrite primjenu tocilizumaba u dozi od 8 mg/kg i.v. tijekom 1 sata (ne smije prelaziti 800 mg).	—
2. stupanj Simptomi zahtijevaju i reagiraju na umjerenu intervenciju. Potreba za kisikom manja od 40 % FiO ₂ ili hipotenzija koja reagira na tekućine ili nisku dozu jednog vazopresora ili toksičnost organa 2. stupnja.	Primijeniti tocilizumab u dozi od 8 mg/kg i.v. tijekom 1 sata (ne smije prelaziti 800 mg).	Razmotriti primjenu 10 mg deksametazona i.v. svakih 12 do 24 sata.

Stupanj CRS ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidi
<p>3. stupanj Simptomi zahtijevaju i reagiraju na agresivnu intervenciju. Vrućica, potreba za kisikom veća ili jednaka 40 % FiO₂ ili hipotenzija koja zahtijeva visoku dozu ili više vazopresora ili toksičnost organa 3. stupnja ili transaminitis 4. stupnja.</p>	<p>Primijeniti tocilizumab u dozi od 8 mg/kg i.v. tijekom 1 sata (ne smije prelaziti 800 mg).</p>	<p>Primijeniti deksametazon (npr. 10 mg i.v. svakih 12 sati).</p>
<p>Za 2. i 3. stupanj: Ako nema poboljšanja unutar 24 sata ili dođe do brze progresije, ponovite tocilizumab i povećajte dozu i učestalost primjene deksametazona (20 mg i.v. svakih 6 do 12 sati). Ako nema poboljšanja unutar 24 sata ili uz nastavak brze progresije, prebacite na metilprednizolon u dozi od 2 mg/kg, nakon čega slijedi doza od 2 mg/kg podijeljena 4 puta dnevno. Ako se uvedu steroidi, nastavite sa steroidima tijekom najmanje 3 doze i postupno ih smanjujte tijekom najviše 7 dana. Nakon 2 doze tocilizumaba, razmotrite alternativne anticitokine. Ne prelazite 3 doze tocilizumaba u 24 sata ili ukupno 4 doze.</p>		
<p>4. stupanj Simptomi opasni po život. Zahtjevi za podršku ventilatorom, kontinuiranu venovensku hemodijalizu (CVVHD) ili toksičnost organa stupnja 4 (osim transaminitisa).</p>	<p>Primijeniti tocilizumab u dozi od 8 mg/kg i.v. tijekom 1 sata (ne smije prelaziti 800 mg).</p>	<p>Primijeniti deksametazon u dozi od 20 mg i.v. svakih 6 sati.</p>
<p>Za 4. stupanj: Nakon 2 doze tocilizumaba, razmotrite alternativne anticitokine. Ne prelazite 3 doze tocilizumaba u 24 sata ili ukupno 4 doze. Ako nema poboljšanja u roku od 24 sata, razmotrite primjenu metilprednizolona (1 do 2 g, ponavljati svaka 24 sata po potrebi; postupno smanjivati kako je klinički indicirano) ili terapije protiv T-stanica kao što je ciklofosfamid 1,5 g/m² ili drugo.</p>		

^a Lee i sur., 2014.

Neurološke nuspojave

Nakon liječenja lijekom Abecma, došlo je do neurološke toksičnosti, poput afazije i encefalopatije, koja može biti teška ili opasna po život. Medijan vremena do nastupa prvog događaja neurotoksičnosti bio je 2 dana (raspon: od 1 do 10 dana). Neurološka toksičnost može se pojaviti istodobno s CRS-om, nakon povlačenja CRS-a ili u odsutnosti CRS-a (vidjeti dio 4.8).

Praćenje i liječenje neuroloških toksičnosti

Bolesnike je potrebno nadzirati prvih 10 dana nakon infuzije lijeka Abecma u specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi u odnosu na znakove i simptome neuroloških toksičnosti. Nakon tih prvih 10 dana, bolesnike treba nadzirati prema odluci liječnika. Bolesnicima je potrebno savjetovati da nakon infuzije ostanu u blizini specijalizirane zdravstvene ustanove (na udaljenosti od 2 sata putovanja) još najmanje 4 tjedna nakon infuzije i da odmah potraže medicinsku pomoć ako im se u bilo kojem trenutku pojave znakovi ili simptomi neurološke toksičnosti.

Ako se sumnja na neurološku toksičnost, liječite prema preporukama iz tablice 2. Potrebno je isključiti druge uzroke neuroloških simptoma. Potpurnu terapiju intenzivnom skrbi treba osigurati za teške ili po život opasne neurološke toksičnosti.

U slučaju sumnje na istodobni CRS tijekom reakcije neurološke toksičnosti, liječite ga prema preporukama iz tablice 1 i koristite agresivnije intervencije za dvije reakcije navedene u tablicama 1 i 2.

Tablica 2. Smjernice za stupnjevanje i liječenje neurološke toksičnosti

Stupanj neurološke toksičnosti^a	Kortikosteroidi i lijekovi protiv napadaja
1. stupanj Blagi ili asimptomatski	Započnite nesedirajuće lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) za profilaksu protiv napadaja. Ako je prošlo 72 sata ili više nakon infuzije, promatrajte bolesnika. Ako je prošlo manje od 72 sata nakon infuzije i simptomi nisu kontrolirani samo potpornom terapijom, razmotrite primjenu deksametazona u dozi od 10 mg i.v. svakih 12 do 24 sata tijekom 2 do 3 dana.
2. stupanj Umjereni	Započnite nesedirajuće lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) za profilaksu protiv napadaja. Za postojane simptome započnite primjenu deksametazona od 10 mg i.v. svakih 12 sati tijekom 2 do 3 dana ili dulje. Razmotrite postupno smanjivanje ukupne izloženosti steroidima koja je dulja od 3 dana. Steroidi se ne preporučuju za izolirane glavobolje 2. stupnja. Ako nema poboljšanja nakon 24 sata ili dođe do pogoršanja neurološke toksičnosti, povećajte dozu i/ili učestalost primjene deksametazona do maksimalno 20 mg i.v. svakih 6 sati.
3. stupanj Težak ili medicinski značajan, ali ne neposredno opasan po život; hospitalizacija ili produljenje; onesposobljavajući	Započnite nesedirajuće lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) za profilaksu protiv napadaja. Započnite s primjenom deksametazona od 10 do 20 mg i.v. svakih 8 do 12 sati. Steroidi se ne preporučuju za izolirane glavobolje 3. stupnja. Ako nema poboljšanja nakon 24 sata ili dođe do pogoršanja neurološke toksičnosti, eskalirajte na metilprednizolon (2 mg/kg u udarnoj dozi, nakon čega slijedi 2 mg/kg podijeljeno u 4 puta dnevno; postupno smanjivati unutar 7 dana). Ako se sumnja na cerebralni edem, razmotrite hiperventilaciju i hiperosmolarnu terapiju. Dati visoku dozu metilprednizolona (1 do 2 g, ponavljati svaka 24 sata po potrebi; postupno smanjivati kako je klinički indicirano) i ciklofosfamid 1,5 g/m ² .
4. stupanj Životno opasno	Započnite nesedirajuće lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) za profilaksu protiv napadaja. Započnite s primjenom deksametazona od 20 mg i.v. svakih 6 sati. Ako nema poboljšanja nakon 24 sata ili dođe do pogoršanja neurološke toksičnosti, eskalirajte na visoku dozu metilprednizolona (1 do 2 g, ponavljati svaka 24 sata po potrebi; postupno smanjivati kako je klinički indicirano). Razmotriti ciklofosfamid 1,5 g/m ² . Ako se sumnja na cerebralni edem, razmotrite hiperventilaciju i hiperosmolarnu terapiju. Dati visoku dozu metilprednizolona (1 do 2 g,

Stupanj neurološke toksičnosti ^a	Kortikosteroidi i lijekovi protiv napadaja
	ponavljati svaka 24 sata po potrebi; postupno smanjivati kako je klinički indicirano) i ciklofosfamid 1,5 g/m ² .

^a NCI CTCAE v.4 kriteriji za ocjenjivanje neuroloških toksičnosti.

Produljene citopenije

Bolesnici mogu imati produljene citopenije tijekom nekoliko tjedana nakon kemoterapije za limfocitnu depleciju i infuzije lijeka Abecma (vidjeti dio 4.8). Krvna slika mora se nadzirati prije i nakon infuzije lijeka Abecma. Citopenije treba liječiti mijeloidnim faktorom rasta i transfuzijom krvi kao potpornom terapijom u skladu sa smjernicama ustanove.

Infekcije i febrilna neutropenija

Abecma se ne smije primjenjivati u bolesnika s aktivnim infekcijama ili upalnim poremećajima. U bolesnika su se nakon primanja lijeka Abecma pojavile teške infekcije, uključujući infekcije opasne po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati kako bi se uočili eventualni znakovi i simptomi infekcije prije i nakon infuzije lijeka Abecma i odgovarajuće liječili. Profilaktičke, preemptionske i/ili terapijske protumikrobne lijekove treba davati u skladu sa smjernicama ustanove.

U bolesnika je nakon infuzije lijeka Abecma opažena febrilna neutropenija (vidjeti dio 4.8) i može biti istodobna s CRS-om. U slučaju febrilne neutropenije, potrebno je procijeniti infekciju i liječiti antibioticima širokog spektra, tekućinama i drugim potpornim liječenjem kako je medicinski indicirano.

Reaktivacija virusa

Nakon primjene lijeka Abecma došlo je do infekcije citomegalovirusom (CMV) koja je uzrokovala pneumoniju i smrt (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati i liječiti zbog infekcije CMV-om u skladu s kliničkim smjernicama.

U bolesnika liječenih lijekovima usmjerenim protiv plazma stanica može doći do reaktivacije HBV-a, zbog čega se u nekim slučajevima pojavljuju fulminantni hepatitis, zatajenje jetre i smrt (vidjeti dio 4.8).

Probir na CMV, HBV, aktivni HIV i aktivni HCV mora se provesti prije prikupljanja stanica za proizvodnju (vidjeti dio 4.2).

Hipogamaglobulinemija

Aplazija plazma stanica i hipogamaglobulinemija mogu nastupiti u bolesnika koji se liječe lijekom Abecma (vidjeti dio 4.8). Nakon liječenja lijekom Abecma, treba pratiti razine imunoglobulina i liječiti prema smjernicama ustanove, uključujući mjere opreza za infekcije, antibiotsku ili antivirusnu profilaksu i zamjenu imunoglobulina.

Sekundarne zloćudne bolesti

Bolesnici liječeni lijekom Abecma mogu razviti sekundarne zloćudne bolesti. Bolesnike treba motriti tijekom cijelog života radi sekundarnih malignih bolesti. U slučaju sekundarne malignosti podrijetla T-stanica, potrebno je kontaktirati tvrtku kako bi se dobile upute o prikupljanju bolesnikovih uzoraka za testiranje.

Reakcije preosjetljivosti

Kod primjene infuzije lijeka Abecma moguće su alergijske reakcije. Ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, mogu biti posljedica prisutnosti dimetilsulfoksida (DMSO), pomoćne tvari u lijeku Abecma. Bolesnike koji prije nisu bili izloženi DMSO-u treba pomno pratiti. Vitalne znakove (krvni tlak, srčanu frekvenciju i zasićenost kisikom) i pojavu bilo kakvih simptoma treba provjeravati prije početka infuzije, približno svakih deset minuta tijekom infuzije i svaki sat tijekom sljedeća 3 sata nakon infuzije.

Ometanje serološkog testiranja

HIV i lentivirus koji se koristi za proizvodnju lijeka Abecma imaju ograničene, kratke raspone identičnog genetičkog materijala (RNA). Zbog toga, neki komercijalni testovi na nukleinsku kiselinu HIV-a mogu dati lažno pozitivne rezultate u bolesnika koji su primili lijek Abecma.

Doniranje krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici liječeni lijekom Abecma ne smiju donirati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju.

Dugoročno praćenje

Očekuje se da će se bolesnike upisati u registar i pratiti u okviru registra kako bi se saznalo više o dugoročnoj sigurnosti i djelotvornosti lijeka Abecma.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži do 33 mmol (752 mg) natrija po dozi, što odgovara 37,6 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži do 7 mmol (274 mg) kalija po dozi. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili bolesnika na prehrani s ograničenjem unosa kalija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena lijekova za koje se zna da inhibiraju funkciju T-stanica nije formalno ispitivana. Istodobna primjena lijekova za koje se zna da stimuliraju funkciju T-stanica nije ispitivana i učinci nisu poznati.

Primjena tocilizumaba i kortikosteroida

Nekim su bolesnicima bili potrebni tocilizumab i/ili kortikosteroidi za liječenje CRS-a (vidjeti dio 4.8). Liječenje CRS-a primjenom tocilizumaba i/ili steroida bilo je češće u bolesnika s većom ekspanzijom stanica.

U bolesnika s CRS-om liječenih tocilizumabom zabilježene su više razine stanične ekspanzije lijeka Abecma, mjereno kao 1,4 puta i 1,6 puta viši medijan C_{max} (N = 66) odnosno $AUC_{0-28 \text{ dana}}$ (N = 65), u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali tocilizumab (N = 61 za C_{max} odnosno N = 60 za $AUC_{0-28 \text{ dana}}$). Slično tomu, bolesnici s CRS-om liječeni kortikosteroidima imali su više razine stanične ekspanzije

lijeka Abecma, mjereno kao 1,7 puta i 2,2 puta viši medijan C_{\max} ($N = 18$) odnosno $AUC_{0-28 \text{ dana}}$ ($N = 18$), u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali kortikosteroide ($N = 109$ za C_{\max} odnosno $N = 107$ za $AUC_{0-28 \text{ dana}}$).

Živa cjepiva

Sigurnost cijepljenja živim virusnim cjepivima tijekom ili nakon liječenja lijekom Abecma nije ispitana. Cijepljenje živim virusnim cjepivima ne preporučuje se najmanje 6 tjedana prije početka kemoterapije za limfocitnu depleciju, tijekom liječenja lijekom Abecma i do oporavka imunološkog sustava nakon liječenja lijekom Abecma.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Status trudnoće za žene u reproduktivnoj dobi potrebno je provjeriti testom na trudnoću prije početka liječenja lijekom Abecma.

Za informacije o potrebi za učinkovitom kontracepcijom u bolesnika koji primaju kemoterapiju za limfocitnu depleciju, pogledajte informacije za propisivanje fludarabina i ciklofosfamida.

Nema dovoljno podataka o izloženosti kako bi se pružila preporuka o trajanju kontracepcije nakon liječenja lijekom Abecma.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni idekaptagen vikleucela u trudnica. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti na životinjama s idekaptagen vikleucelom kako bi se procijenilo može li on uzrokovati oštećenje fetusa ako se primjenjuje trudnicama (vidjeti dio 5.3).

Nije poznato ima li idekaptagen vikleucel potencijal za prijenos na fetus. Na temelju mehanizma djelovanja, ako transducirane stanice prolaze kroz posteljicu, mogu uzrokovati toksičnost za fetus, uključujući aplaziju plazma stanica ili hipogamaglobulinemiju. Prema tome, ne preporučuje se uporaba lijeka Abecma kod trudnica ili žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Trudnice treba upoznati s mogućim rizicima za fetus. Trudnoću nakon liječenja lijekom Abecma treba razmotriti s ordinirajućim liječnikom.

Treba razmotriti procjenu razina imunoglobulina kod novorođenčadi majki liječenih lijekom Abecma.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se stanice idekaptagen vikleucela u majčino mlijeko ili prenose na dojenče. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Žene koje doje treba obavijestiti o mogućem riziku za dojenče.

Plodnost

Ne postoje podaci o učinku idekaptagen vikleucela na plodnost kod ljudi. U ispitivanjima na životinjama nisu procjenjivani učinci idekaptagen vikleucela na plodnost mužjaka i ženki.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Abecma može značajno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Zbog mogućih neuroloških nuspojava, uključujući izmijenjen mentalni status ili napadaje s lijekom Abecma, bolesnici koji prime lijek Abecma trebaju se suzdržati od upravljanja vozilima ili rukovanja teškim ili potencijalno opasnim strojevima najmanje 8 tjedana nakon infuzije lijeka Abecma ili do povlačenja neuroloških nuspojava.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Podaci o sigurnosti opisani u ovom dijelu odražavaju izloženost lijeku Abecma u ispitivanjima KarMMA i CRB-401, u kojima su 184 bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom primala lijek Abecma. Medijan trajanja praćenja iznosio je 15,5 mjeseci. Najčešće nuspojave uključivale su neutropeniju (91,3 %), CRS (81,0 %), anemiju (70,7 %), trombocitopeniju (66,8 %), infekcije - neodređeni patogen (53,8 %), leukopeniju (48,4 %), umor (39,1 %), proljev (36,4 %), hipokalemiju (34,2 %), hipofosfatemiju (32,6 %), mučninu (32,6 %), limfopeniju (31,5 %), pireksiju (28,8 %), kašalj (27,2 %), hipokalcemiju (26,6 %), infekcije - virusne (26,1 %), glavobolju (23,9 %), hipomagnezemiju (22,3 %), infekciju gornjeg dišnog sustava (21,7 %), artralgiiju (20,7 %), periferni edem (20,1 %), smanjen apetit (19,6 %), hipogamaglobulinemiju (19,6 %) i febrilnu neutropeniju (16,3 %); drugi česti štetni događaji koji su se pojavljivali s manjom učestalosti, a smatrani su klinički važnima uključivali su upalu pluća (10,3 %), tremor (8,2 %), somnolenciju (5,4 %), afaziju (4,3 %), encefalopatiju (4,3 %) i sinkopu (4,3 %).

Ozbiljne nuspojave pojavile su se u 70,1 % bolesnika. Najčešće ozbiljne nuspojave uključivale su CRS (17,4 %), upalu pluća (7,1 %), febrilnu neutropeniju (6,0 %) i pireksiju (6,0 %); drugi ozbiljni štetni događaji koji su se pojavljivali s nižom učestalosti, a smatrani su klinički važnima uključuju neutropeniju (4,3 %), sepsu (3,8 %), trombocitopeniju (3,8 %), konfuzno stanje (2,2 %), dispneju (2,2 %), hipoksiju (1,6 %), izmijenjeno mentalno stanje (1,6 %) i encefalopatiju (1,6 %).

Najčešće nuspojave 3. ili 4. stupnja bile su neutropenija (88,6 %), anemija (58,2 %), trombocitopenija (53,5 %), leukopenija (45,1 %), limfopenija (30,4 %), infekcije - neodređeni patogen (17,9 %), hipofosfatemija (17,4 %), febrilna neutropenija (14,7 %), hipokalcemija (7,1 %), infekcije - virusne (7,1 %), upala pluća (6,0 %), CRS (5,4 %), hipertenzija (5,4 %) i hiponatrijemija (5,4 %).

Nuspojave 3. ili 4. stupnja opažene su češće unutar početnih 8 tjedana nakon infuzije (97,8 %) u usporedbi s nakon 8 tjedana nakon infuzije (60,8 %). Najčešće prijavljene nuspojave 3. ili 4. stupnja prijavljene unutar prvih 8 tjedana nakon infuzije bile su neutropenija (87,0 %), anemija (56,0 %), trombocitopenija (48,4 %), leukopenija (44,0 %), limfopenija (27,7 %) i hipofosfatemija (16,3 %).

Tablični popis nuspojava

U tablici 3 sažeto su prikazane nuspojave uočene u 128 odnosno 56 bolesnika liječenih lijekom Abecma pri ciljanim razinama doza od 150 do 450 x 10⁶ CAR-pozitivnih T-stanica (odgovarajuće raspone doza CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica vidjeti u tablici 4, dijelu 5.1) u ispitivanjima KarMMA odnosno CRB-401. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 3. Nuspojave zabilježene u bolesnika liječenih lijekom Abecma

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost svih stupnjeva
Infekcije i infestacije ^a	Infekcije – bakterijske Infekcije – virusne Infekcije – neodređeni patogen Infekcije – gljivične	vrlo često vrlo često vrlo često često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Neutropenija Leukopenija Trombocitopenija Febrilna neutropenija Limfopenija Anemija Diseminirana intravaskularna koagulacija	vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često često
Poremećaji imunološkog sustava	Sindrom oslobađanja citokina Hipogamaglobulinemija Hemofagocitna limfohistiocitoza*	vrlo često vrlo često često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipofosfatemija Hipokalemija Hiponatrijemija Hipokalcijemija Hipoalbuminemija Smanjen apetit Hipomagnezijemija	vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često
Psihijatrijski poremećaji	Delirij ^b Nesanica	često često
Poremećaji živčanog sustava	Encefalopatija ^c Glavobolja* Omaglica ^d Napadaj Hemipareza Afazija ^e Ataksija ^f Motorna disfunkcija ^g Tremor	vrlo često vrlo često vrlo često često često često često često često često
Srčani poremećaji	Tahikardija* Fibrilacija atrijska*	vrlo često često
Krvožilni poremećaji	Hipertenzija Hipotenzija* ^h	vrlo često vrlo često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Dispneja Kašalj Plućni edem Hipoksija*	vrlo često vrlo često često često
Poremećaji probavnog sustava	Povraćanje Proljev Mučnina Konstipacija Gastrointestinalno krvarenje ⁱ	vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često često

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost svih stupnjeva
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgiya Mialgiya	vrlo često često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija* Umor* ^j Astenija Edem ^k Zimica*	vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često
Pretrage	Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze Povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi Povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina*	vrlo često vrlo često vrlo često često

* Događaj koji je prijavljen kao manifestacija CRS-a.

^a Štetni događaji klasificirani u Infekcije i infestacije razvrstani su prema tipu patogena.

^b Delirij uključuje delirij, dezorijentiranost, halucinacije.

^c Encefalopatija uključuje amneziju, bradifreniju, kognitivni poremećaj, stanje konfuzije, poremećaj pozornosti, diskalkuliju, disgrafiju, encefalopatiju, letargiju, oštećenje pamćenja, promjene u mentalnom stanju, metaboličku encefalopatiju, somnolenciju, toksičnu encefalopatiju.

^d Omaglica uključuje omaglicu, presinkopu, sinkopu, vrtoglavicu.

^e Afazija uključuje afaziju, dizartriju.

^f Ataksija uključuje ataksiju, poremećaj hoda.

^g Motorna disfunkcija uključuje motornu disfunkciju, mišićne grčeve, mišićnu slabost.

^h Hipotenzija uključuje hipotenziju, ortostatsku hipotenziju.

ⁱ Gastrointestinalno krvarenje uključuje gastrointestinalno krvarenje, krvarenje hemoroida, melenu, krvarenje iz usta.

^j Umor obuhvaća umor, slabost.

^k Edem obuhvaća edem, edem lica, generalizirani edem, periferni edem, periferno oticanje.

Opis odabranih nuspojava

Sindrom oslobađanja citokina

U objedinjenim ispitivanjima (KarMMa i CRB-401) CRS se pojavio u 81,0 % bolesnika koji su primili lijek Abecma. CRS 3. stupnja ili višeg (Lee i sur., 2014) pojavio se u 5,4 % bolesnika, a CRS sa smrtnim ishodom (5. stupanj) prijavljen je kod 0,5 % bolesnika. Medijan vremena do početka, bilo kojeg stupnja, iznosio je 1 dan (raspon: od 1 do 17 dana), a medijan trajanja CRS-a iznosio je 5 dana (raspon: od 1 do 63 dana).

Najčešće manifestacije CRS-a uključivale su pireksiju (78,3 %), hipotenziju (32,1 %), tahikardiju (25,5 %), zimicu (23,4 %), hipoksiju (16,3 %), povišenje C-reaktivnog proteina (16,3 %), glavobolju (14,7 %) i umor (10,9 %). Događaji 3. ili višeg stupnja koji se mogu opaziti u vezi s CRS-om bili su fibrilacija atriya, sindrom kapilarnog curenja, hipotenzija, hipoksija i HLH/MAS.

Od 184 bolesnika, 45,1 % bolesnika primilo je tocilizumab; 32,6 % je primilo jednu dozu a 12,5 % je primilo više od 1 doze tocilizumaba za liječenje CRS-a. Sveukupno, u svim ciljanim razinama doze, 15,8 % bolesnika primilo je najmanje 1 dozu kortikosteroida za liječenje CRS-a. Od 92 bolesnika, pri ciljanoj dozi od 450 x 10⁶ CAR-pozitivnih T-stanica, 54,3 % bolesnika primilo je tocilizumab, a 22,8 % primilo je najmanje 1 dozu kortikosteroida za liječenje CRS-a. Vidjeti dio 4.4 za smjernice o praćenju i zbrinjavanju.

Neurološke nuspojave

U objedinjenim ispitivanjima, od 184 bolesnika, neovisno o pripisivanju neurotoksičnosti prema mišljenju ispitivača, najčešće neurološke ili psihijatrijske nuspojave uključivale su glavobolju (28,8 %), omaglicu (15,2 %), konfuziju (13,0 %), nesanicu (9,8 %), anksioznost (8,2 %), tremor (8,2 %) i somnolenciju (6,5 %). Ostale neurološke nuspojave koje su se pojavljivale u nižoj

učestalosti, a koje su se smatrale klinički važnima uključivale su afaziju (4,3 %) i encefalopatiju (4,3 %).

Neurotoksičnost koju su identificirali ispitivači, što je bila primarna metoda procjene neurotoksičnosti povezane s CAR T-stanicama samo u ispitivanju KarMMA, pojavila se u 18,0 % od 128 bolesnika koji su primali lijek Abecma, uključujući 3. stupanj kod 3,1 % bolesnika (bez događaja 4. ili 5. stupnja). Medijan vremena do nastupa prvog događaja iznosio je 2 dana (raspon: od 1 do 10 dana). Medijan trajanja iznosio je 3 dana (raspon: od 1 do 26 dana). Ukupno je 7,8 % bolesnika primilo najmanje 1 dozu kortikosteroida za liječenje neurotoksičnosti povezane s CAR T-stanicama, dok je na ciljanoj dozi od 450×10^6 CAR-pozitivnih T-stanica, 14,8 % bolesnika primilo najmanje 1 dozu kortikosteroida. Najčešće manifestacije neurotoksičnosti koju je identificirao ispitivač uključivale su konfuziju (9,4 %), encefalopatiju (5,5 %), afaziju (4,7 %), halucinaciju (3,1 %) i promjene u mentalnom statusu (3,1 %). Vidjeti dio 4.4 za smjernice o praćenju i zbrinjavanju.

Febrilna neutropenija i infekcije

U objedinjenim ispitivanjima, infekcije su se pojavile u 71,2 % bolesnika. Infekcije 3. ili 4. stupnja pojavile su se u 23,4 % bolesnika. Infekcije 3. i 4. stupnja s neodređenim patogenom pojavile su se u 17,9 %, virusne infekcije u 7,1 %, bakterijske infekcije u 3,8 %, a gljivične infekcije u 0,5 % bolesnika. Infekcije sa smrtnim ishodom s neodređenim patogenom prijavljene su u 1,6 % bolesnika, a 0,5 % bolesnika imalo je gljivičnu ili virusnu infekciju sa smrtnim ishodom. Vidjeti dio 4.4 za smjernice o praćenju i zbrinjavanju.

Febrilna neutropenija (3. ili 4. stupanj) opažena je u 14,7 % bolesnika nakon infuzije lijeka Abecma. Febrilna neutropenija može biti istodobna s CRS-om. Vidjeti dio 4.4 za smjernice o praćenju i zbrinjavanju.

Produljena citopenija

Bolesnici mogu imati produljene citopenije nakon kemoterapije za limfocitnu depleciju i infuzije lijeka Abecma. U objedinjenim ispitivanjima, u 34,8 % od 178 bolesnika koji su imali neutropeniju 3. ili 4. stupnja i 72,7 % od 110 bolesnika koji su imali trombocitopeniju 3. ili 4. stupnja tijekom prvog mjeseca nakon infuzije lijeka Abecma, nisu se povukle do posljednje procjene tijekom prvog mjeseca. Od 62 bolesnika s neutropenijom koja se nije povukla do prvog mjeseca, 82,3 % ih se oporavilo od neutropenije 3. ili 4. stupnja s medijanom vremena za oporavak od infuzije lijeka Abecma od 1,9 mjeseci. Od 80 bolesnika s trombocitopenijom koja nije riješena do prvog mjeseca, 71,3 % se oporavilo od trombocitopenije 3. ili 4. stupnja s medijanom vremena do oporavka od 2,2 mjeseca. Vidjeti dio 4.4 za smjernice o praćenju i zbrinjavanju.

Hipogamaglobulinemija

Hipogamaglobulinemija je prijavljena u 19,6 % bolesnika liječenih lijekom Abecma u objedinjenim ispitivanjima, s medijanom vremena do pojave od 100 dana (raspon: od 15 do 326 dana). Vidjeti dio 4.4 za smjernice o praćenju i zbrinjavanju.

Imunogeničnost

Abecma može izazvati pojavu anti-CAR antitijela. U kliničkim je ispitivanjima humoralna imunogenost lijeka Abecma izmjerena utvrđivanjem anti-CAR antitijela u serumu prije i nakon primjene. U objedinjenim ispitivanjima, 4,3 % bolesnika imalo je pozitivan rezultat testa na anti-CAR antitijela prije infuzije, a anti-CAR antitijela nakon infuzije otkrivena su u 50,5 % bolesnika. Nema dokaza da prisutnost anti-CAR antitijela prije ili nakon infuzije utječe na staničnu ekspanziju, sigurnost ili učinkovitost lijeka Abecma.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Podaci o predoziranju lijekom Abecma su ograničeni.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: još nije dodijeljena, ATK oznaka: nije još dodijeljena

Mehanizam djelovanja

Abecma je terapija T-stanicama pozitivnim na kimerični antigenski receptor (CAR) koja cilja na antigen sazrijevanja B-stanica (BCMA), koji se ekspirira na površini normalnih i malignih stanica plazme. Konstrukcija CAR-a uključuje anti-BCMA scFv-ciljajuću domenu za specifičnost antigena, transmembransku domenu, domenu za aktivaciju T-stanica CD3-zeta i kostimulacijsku domenu 4-1BB. Antigen-specifična aktivacija lijeka Abecma rezultira proliferacijom CAR-pozitivnih T-stanica, lučenjem citokina i naknadnim citolitičkim ubijanjem stanica koje ekspiriraju BCMA.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje KarMMA bilo je otvoreno, multicentrično ispitivanje s jednom skupinom koje je procjenjivalo djelotvornost i sigurnost lijeka Abecma u odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje 3 antimijelomske terapije, uključujući imunomodulatorni lijek, inhibitor proteasoma i anti-CD38 antitijelo i koji su bili refraktorni na posljednji režim liječenja. Bolesnici s mijelomom zahvaćenim SŽS-om, povijesti već primljenih terapija usmjerenih na BCMA, transplantacije alogenih matičnih stanica ili prethodnom genskom terapijom ili drugom terapijom genetički modificiranim T-stanicama isključeni su. Bolesnici s poviješću bolesti SŽS-a (kao što su napadaji), neadekvatnom funkcijom jetre, bubrega, koštane srži, srca, pluća ili trenutno liječeni imunosupresivima isključeni su.

Ispitivanje se sastojalo od terapije prije liječenja (probir, leukaferaza i terapija premošćivanja [ako je potrebno]); liječenja (kemoterapija za limfocitnu depleciju i infuzija lijeka Abecma); i nakon liječenja (u tijeku) najmanje 24 mjeseca nakon infuzije lijeka Abecma ili do dokumentirane progresije bolesti, koje je bilo duže. Razdoblje kemoterapije za limfocitnu depleciju bilo je jedan 3-dnevni ciklus ciklofosfamida (300 mg/m² i.v. infuzije dnevno tijekom 3 dana) i fludarabina (30 mg/m² i.v. infuzije dnevno tijekom 3 dana), počevši 5 dana prije ciljanog datuma infuzije lijeka Abecma. Nakon infuzije lijeka Abecma bolesnici su bili hospitalizirani tijekom 14 dana radi nadzora i zbrinjavanja potencijalnog CRS-a i neurotoksičnosti.

Od 140 bolesnika koji su bili uključeni (tj. podvrgnuti leukaferazi), 128 bolesnika primilo je infuziju lijeka Abecma. Od tih 140 bolesnika, samo jedan nije primio lijek zbog neuspješne proizvodnje. Jedanaest drugih bolesnika nije liječeno lijekom Abecma, zbog odluke liječnika (n = 3), povlačenja bolesnika (n = 4), štetnih događaja (n = 1), progresivne bolesti (n = 1) ili smrti (n = 2) prije primanja lijeka Abecma.

Terapija protiv karcinoma za kontrolu bolesti (premošćivanje) bila je dopuštena između afereze i deplecije limfocita, pri čemu je posljednja doza bila primijenjena najmanje 14 dana prije početka kemoterapije za limfocitnu depleciju. Od 128 bolesnika liječenih lijekom Abecma, većina bolesnika (87,5 %) primala je terapiju za liječenje raka za kontrolu bolesti prema odluci ispitivača.

Doze ciljane u kliničkom ispitivanju iznosile su 150, 300 ili 450 x 10⁶ CAR-pozitivnih T-stanica po infuziji. Dopušteni raspon doza bio je 150 do 540 x 10⁶ CAR-pozitivnih T-stanica. Tablica 4 u nastavku prikazuje razine ciljanih doza primijenjenih u kliničkom ispitivanju koje su se temeljile na

ukupnim CAR-pozitivnim T-stanicama i odgovarajućem rasponu stvarno primijenjenih doza definiranih kao CAR-pozitivne vijabilne T-stanice.

Tablica 4. Ukupna doza CAR-pozitivnih T-stanica s odgovarajućim rasponom doza CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica ($\times 10^6$)

Ciljane doze na temelju ukupnih CAR-pozitivnih T-stanica, uključujući vijabilne i nevijabilne stanice ($\times 10^6$)	CAR-pozitivne vijabilne T-stanice ($\times 10^6$) (min, maks)
150	od 133 do 181
300	od 254 do 299
450	od 307 do 485

Tablica 5 sažeto prikazuje početne karakteristike bolesnika i bolesti za uključenu i liječenu populaciju u ispitivanju.

Tablica 5. Početni demografski podaci / karakteristike bolesti za populaciju u ispitivanju

Karakteristike	Ukupno uključeno (N = 140)	Ukupno liječeno (N = 128)
Dob (godine)		
Medijan (min., maks.)	60,5 (33; 78)	60,5 (33; 78)
≥ 65 godina, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 godina, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Spol, muški, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Rasa, n (%)		
Azijska	3 (2,1)	3 (2,3)
Crna	8 (5,7)	6 (4,7)
Bijela	113 (80,7)	103 (80,5)
ECOG funkcionalni status, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 ^a	3 (2,1)	3 (2,3)
Bolesnici s ekstramedularnim plazmocitomom, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Vrijeme od početne dijagnoze (godine), medijan (min., maks.)	6 (1,0; 17,9)	6 (1,0; 17,9)
Prethodna transplantacija matičnih stanica, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Početni citogenetički visoki rizik^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Revidirana faza ISS-a u početnoj točki (izvedeno)^d, n (%)		
Stupanj I	14 (10,0)	14 (10,9)
Stupanj II	97 (69,3)	90 (70,3)
Stupanj III	26 (18,6)	21 (16,4)
Nepoznato	3 (2,1)	3 (2,3)
Broj prethodnih antimijelomskih terapija^e, medijan (min., maks.)	6 (3, 17)	6 (3, 16)
Trostruki refrakcijski^f, n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Klirens kreatinina (ml/min), n (%)		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 do < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 do < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 do < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

maks. = maksimalno; min. = minimalno

^a Ovi su bolesnici imali ECOG rezultate od < 2 pri probiru za podobnost, ali su se kasnije pogoršali na ECOG rezultate od ≥ 2 pri početnoj vrijednosti prije početka kemoterapije za limfocitnu depleciju.

^b Početna citogenetička abnormalnost temeljena je na početnoj citogenetici iz središnjeg laboratorija, ako je bilo dostupno. Ako nalazi iz središnjeg laboratorija nisu bili dostupni ili nisu bili poznati, korištena je citogenetika prije probira.

^c Visoki rizik definiran kao delecija u kromosomu 17p (del[17p]), translokacija koja uključuje kromosome 4 i 14 (t[4;14]) ili translokacija koja uključuje kromosome 14 i 16 (t[14;16]).

^d Ponovljeni ISS izveden je s početnim ISS stadijem, citogenetičkom abnormalnošću i laktat dehidrogenazom u serumu.

^e Indukcija sa ili bez transplantacije hematopoetskih matičnih stanica te sa ili bez terapije održavanja smatrala se jednokratnom terapijom.

^f Trostruka refraktornost definira se kao refraktorna imunomodulatornom lijeku, inhibitoru proteasoma i anti-CD38 antitijelu.

Medijan vremena od leukafereze do dostupnosti lijeka iznosio je 32 dana (raspon: od 24 do 55 dana), a medijan vremena od leukafereze do infuzije iznosio je 40 dana (raspon: od 33 do 79 dana). Medijan stvarne doze primljene kroz sve doze ciljane u kliničkom ispitivanju iznosio je $315,3 \times 10^6$ CAR-pozitivnih T-stanica (raspon: od 150,5 do 518,4).

Djelotvornost je procijenjena na temelju ukupne stope odgovora (engl. *overall response rate*, ORR), stope potpunog odgovora (engl. *complete response*, CR) i trajanja odgovora (engl. *duration of response*, DOR), kako je utvrdilo neovisno ocjenjivačko povjerenstvo. Ostale mjere ishoda djelotvornosti uključivale su minimalnu rezidualnu bolest (MRD) uz primjenu sekvencioniranja sljedeće generacije (engl. *next-generation sequencing*, NGS).

Rezultati za djelotvornost za doze ciljane u kliničkom ispitivanju (150 do 450×10^6 CAR-pozitivnih T-stanica) prikazani su u tablici 6. Medijan praćenja bio je 19,9 mjeseci za sve bolesnike liječene lijekom Abecma.

Tablica 6. Sažetak djelotvornosti na temelju ispitivanja KarMMA

	Uključena populacija ^a (N = 140)	Liječena populacija Ciljana doza lijeka Abecma (CAR-pozitivne T-stanice)			
		150 x 10 ^{6b} (N = 4)	300 x 10 ⁶ (N = 70)	450 x 10 ⁶ (N = 54)	Ukupno 150 do 450 x 10 ⁶ (N = 128)
Ukupna stopa odgovora (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
95 % CI ^c	59,4; 74,9	6,8; 93,2	56,4; 79,1	68,6; 90,7	65,8; 81,1
CR ili bolji, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
95 % CI ^c	22,4; 37,6	0,6; 80,6	18,4; 40,6	25,9; 53,1	24,7; 40,9
VGPR ili bolji, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
95 % CI ^c	40,3; 56,9	6,8; 93,2	32,4; 56,7	50,6; 77,3	44,5; 61,8
Negativan MRD status^d i ≥ CR					
Na temelju liječenih bolesnika	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
95% CI	–	0,6; 80,6	14,8; 36,0	15,0; 39,7	17,8; 33,4
Vrijeme do odgovora, n	94	2	48	44	94
Medijan (mjeseci)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Min., maks.	0,5; 8,8	1,0; 1,0	0,5; 8,8	0,9; 2,0	0,5; 8,8
Trajanje odgovora (PR ili bolje)^e, n	94	2	48	44	94
Medijan (mjeseci)	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 = kimerični antigenski receptor; CI = interval pouzdanosti; CR = potpuni odgovor; MRD = minimalna rezidualna bolest; NE = nije moguće procijeniti; PR = djelomični odgovor; sCR = strogi potpuni odgovor; VGPR = vrlo dobar djelomični odgovor.

^a Svi bolesnici koji su bili podvrgnuti leukaferezi.

^b Doza od 150×10^6 CAR-pozitivnih T-stanica nije dio odobrenog raspona doza.

^c Za „ukupno“ (liječena populacija i uključena populacija): Wald CI; za pojedinačne ciljane razine doze: Clopper-Pearsonov egzaktni CI.

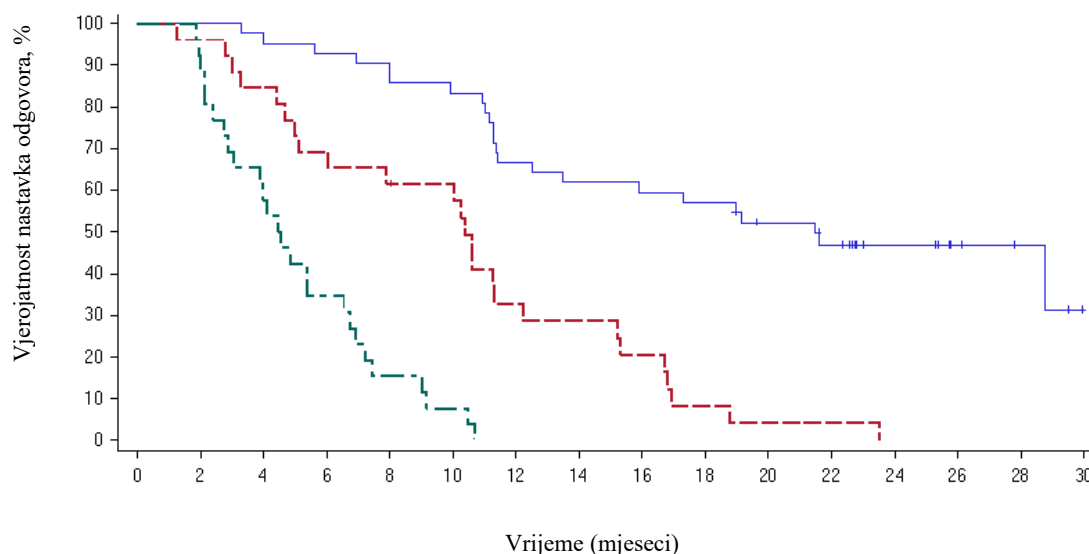
^d Na temelju praga od 10^{-5} pomoću analize sekvenciranja sljedeće generacije. Vrijednost 95 % CI za postotak negativnosti MRD-a dobivena je na temelju Clopper-Pearsonovog egzaktnog CI za pojedinačne ciljane razine doza kao i za liječenu populaciju.

^e Medijan i 95 % CI temelje se na Kaplan-Meierovom pristupu.

Napomena: Ciljana doza iznosi 450×10^6 CAR-pozitivnih T-stanica unutar raspona od 150 do 540×10^6 CAR-pozitivnih T-stanica. Doza od 150×10^6 CAR-pozitivnih T-stanica nije dio odobrenog raspona doza.

Kaplan-Meierova krivulja trajanja odgovora prema najboljem ukupnom odgovoru prikazana je na slici 1.

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja trajanja odgovora na temelju pregleda neovisnog povjerenstva za odgovor prema kriterijima IMWG-a – prema najboljem ukupnom odgovoru (populacija liječena lijekom Abecma)



CR ili bolji	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 ili bolji: ispitanika: 42; događaja: 23; medijan: 21,45 (95 % CI: 12,52; NE)

- - - VGPR: ispitanika: 26; događaja: 25; medijan: 10,38 (95 % CI: 5,09; 12,22)

- - - PR: ispitanika: 26; događaja: 26; medijan: 4,50 (95 % CI: 2,86; 6,54)

CI = interval pouzdanosti; IMWG = međunarodna radna skupina za mijelom; NE = nije moguće procijeniti. U slici 1 uključena su dva bolesnika koja su primala dozu od 150×10^6 CAR-pozitivnih T-stanica, koja nije dio odobrenog raspona doze.

Posebne populacije

Starije osobe

U kliničkom ispitivanju lijeka Abecma, 48 (34,3 %) bolesnika u ispitivanju KarMMa bilo je u dobi od 65 ili više godina, a 5 (3,6 %) bilo je u dobi od 75 ili više godina (vidjeti tablicu 5). Nisu zabilježene klinički značajne razlike u sigurnosti ili učinkovitosti lijeka Abecma između tih bolesnika i bolesnika mlađih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Abecma u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju neoplazmi zrelih B-stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon infuzije lijeka Abecma, CAR-pozitivne T-stanice proliferiraju i brzo se multi-logaritamski ekspanziraju, nakon čega slijedi bi-eksponencijalni pad. Medijan vremena maksimalne ekspanzije u perifernoj krvi (T_{max}) iznosio je 11 dana nakon infuzije.

Abecma može ostati u perifernoj krvi do 1 godine nakon infuzije.

Razine transgena lijeka Abecma bile su pozitivno povezane s objektivnim odgovorom tumora (djelomičan ili bolji). Medijan razina C_{max} u bolesnika koji su reagirali na terapiju ($N = 93$) bio je otprilike 4,5 puta viši u usporedbi s odgovarajućim razinama u bolesnika koji nisu reagirali ($N = 34$). Medijan $AUC_{0-28 \text{ dana}}$ u bolesnika koji su reagirali na terapiju ($N = 93$) bio je otprilike 5,5 puta veći nego u bolesnika koji nisu reagirali ($N = 32$).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Ispitivanja oštećenja funkcije bubrega i jetre nisu provedena s lijekom Abecma.

Učinci dobi, težine, spola ili rase

Dob (raspon: od 33 do 78 godina) nije imala utjecaja na parametre ekspanzije lijeka Abecma. Farmakokinetika lijeka Abecma u bolesnika mlađih od 18 godina nije procijenjena.

U bolesnika manje tjelesne težine, stanična je ekspanzija bila veća. Zbog velike varijabilnosti u farmakokinetici ekspanzije stanica, ukupni učinak tjelesne težine na parametre ekspanzije lijeka Abecma ne smatra se klinički važnim.

Spol nije imao utjecaja na parametre ekspanzije lijeka Abecma.

Rasa i etnička pripadnost nisu imali značajnog utjecaja na parametre ekspanzije lijeka Abecma.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Abecma sadrži promijenjene ljudske T-stanice, stoga ne postoje reprezentativni *in vitro* testovi, *ex vivo* modeli ili *in vivo* modeli koji mogu točno opisati toksikološke karakteristike ljudskog lijeka. Stoga nisu provedena tradicionalna toksikološka ispitivanja koja se koriste za razvoj lijeka.

Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti i ispitivanja kancerogenosti.

In vitro ispitivanja ekspanzije na zdravim donatorima i bolesnicima nisu pokazala dokaze o transformaciji i/ili imortalizaciji niti o preferencijalnoj integraciji blizu gena koja bi bila zabrinjavajuća u vezi s Abecma T-stanicama.

S obzirom na prirodu lijeka, nisu provedena neklinička ispitivanja o plodnosti, reprodukciji i razvoju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

CryoStor CS10
natrijev klorid
natrijev glukonat
natrijev acetat trihidrat
kalijev klorid
magnezijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Lijek Abecma stabilan je 1 godinu ako se čuva u plinovitoj fazi tekućeg dušika (≤ -130 °C).

Svaku vrećicu treba primijeniti infuzijom u roku od 1 sata od početka odmrzavanja. Nakon odmrzavanja volumen lijeka namijenjen za infuziju treba čuvati na sobnoj temperaturi (20 °C - 25 °C).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti zamrznuto u plinovitoj fazi tekućeg dušika (≤ -130 °C). Lijek mora ostati zamrznut sve dok bolesnik ne bude spreman za liječenje kako bi se osiguralo da su za primjenu bolesniku dostupne vijabilne žive autologne stanice. Nakon odmrzavanja lijek se NE smije ponovno zamrznuti.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećice za krioprezervaciju od etilen-vinil acetata s hermetički zatvorenom cjevčicom, koja sadrži 10 - 30 ml (vrećica od 50 ml), 30 - 70 ml (vrećica od 250 ml) ili 55 - 100 ml (vrećica od 500 ml) disperzije stanica.

Svaka vrećica za krioprezervaciju pojedinačno se pakira u metalnu kazetu.

Jedna pojedinačna doza lijeka sastoji se od jedne ili više infuzijskih vrećica iste veličine i volumena punjenja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Abecma se unutar zdravstvene ustanove mora prenositi u zatvorenim, nepropusnim spremnicima otpornim na lomljenje.

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Zdravstveni radnici koji rukuju lijekom Abecma trebaju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nošenje rukavica i naočala) kako bi izbjegli potencijalni prijenos zaraznih bolesti.

Priprema prije primjene

Prije infuzije lijeka Abecma potrebno je potvrditi da se identitet bolesnika podudara s identifikatorima bolesnika na kazetama lijeka Abecma, infuzijskoj vrećici(ama) i certifikatu da infuzija ispunjava

zahtjeve odobrenja (RfIC). Infuzijska vrećica lijeka Abecma ne smije se vaditi iz kazete ako podaci na naljepnici specifičnoj za bolesnika ne odgovaraju predviđenom bolesniku. Ako postoji razlika između podataka na naljepnici i identifikatora bolesnika, potrebno je odmah kontaktirati tvrtku.

Ako je za liječenje primljeno više od jedne infuzijske vrećice, odmrznite infuzijske vrećice jednu po jednu. Mora se koordinirati vrijeme odmrzavanja lijeka Abecma i primjene infuzije. Vrijeme početka infuzije treba potvrditi unaprijed i prilagoditi zbog odmrzavanja kako bi lijek Abecma bio dostupan za infuziju kada je bolesnik spreman.

Odmrzavanje

- Izvadite infuzijsku vrećicu lijeka Abecma iz kazete i provjerite ima li na infuzijskoj vrećici bilo kakvih oštećenja poput napuknuća ili pukotina prije odmrzavanja. Ako se čini da je infuzijska vrećica oštećena ili da curi, ne smije se primijeniti infuzijom i mora se zbrinuti u skladu s lokalnim smjernicama za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.
- Stavite infuzijsku vrećicu u drugu sterilnu vrećicu.
- Odmrznite lijek Abecma na oko 37 °C koristeći odobreni uređaj za odmrzavanje ili vodenu kupelj sve dok u infuzijskoj vrećici ne bude vidljivog leda. Nježno promiješajte sadržaj vrećice kako biste raspršili nakupine staničnog materijala. Ako ostanu vidljive nakupine stanica, nastavite nježno miješati sadržaj vrećice. Male nakupine staničnog materijala trebale bi se raspršiti nježnim ručnim miješanjem. Abecma se ne smije ispirati, centrifugirati i/ili ponovno suspendirati u novi medij prije infuzije.

Primjena lijeka Abecma

- Prije infuzije, pripremite cijevi infuzijskog kompleta otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.
- Primijenite lijek Abecma gravitacijskom infuzijom unutar 1 sata od početka odmrzavanja najvećom brzinom koja se podnosi.
- Nakon infuzije cjelokupnog sadržaja infuzijske vrećice, isperite cijevi otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju istom brzinom infuzije kako biste bili sigurni da je sav lijek primijenjen.
- Za sve sljedeće infuzijske vrećice za identificiranog bolesnika slijedite isti postupak.

Mjere opreza koje treba poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

S neiskorištenim lijekom i svim materijalima koji su bili u doticaju s lijekom Abecma (kruti i tekući otpad) treba rukovati i postupati pri zbrinjavanju kao s potencijalno zaraznim otpadom sukladno lokalnim smjernicama za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla.

Nehotično izlaganje

U slučaju nehotičnog izlaganja treba se pridržavati lokalnih smjernica za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla. Radne površine i materijali koji su možda bili u doticaju s lijekom Abecma moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1539/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. kolovoza 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Celgene Corporation
Building S12
556 Morris Avenue
Summit, NJ 07901
Sjedinjene Američke Države

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Ključni elementi:

Dostupnost tocilizumaba i kvalifikacija zdravstvene ustanove putem programa kontrolirane distribucije

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurat će da su bolnice i njihovi povezani centri za izdavanje lijeka Abecma kvalificirani u skladu s dogovorenim programom kontrolirane distribucije tako što će:

- u zdravstvenoj ustanovi osigurati izravni pristup jednoj dozi tocilizumaba po bolesniku prije infuzije lijeka Abecma. Zdravstvena ustanova mora imati pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od svake prethodne doze. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice, koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, potrebno je osigurati da na mjestu primjene lijeka budu dostupne druge odgovarajuće mjere liječenja CRS-a umjesto tocilizumaba.
- osigurati da su zdravstveni radnici uključeni u liječenje bolesnika završili program edukacije.

Obrazovni program

Prije stavljanja lijeka Abecma na tržište u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora se dogovoriti o sadržaju i obliku obrazovnih materijala s nadležnim nacionalnim tijelom.

Edukacijski program za zdravstvene radnike

Svi zdravstveni radnici od kojih se očekuje propisivanje, izdavanje i primjena lijeka Abecma dobit će vodič za zdravstvene radnike koji će sadržavati informacije o:

- identifikaciji CRS-a i ozbiljnih neuroloških nuspojava
- liječenju CRS-a i ozbiljnih neuroloških nuspojava
- odgovarajućem praćenju CRS-a i ozbiljnih neuroloških reakcija
- pružanju svih relevantnih informacija bolesnicima
- osiguravanju trenutnog pristupa primjeni jedne doze tocilizumaba po bolesniku u zdravstvenoj ustanovi prije infuzije lijeka Abecma. Zdravstvena ustanova mora imati pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od svake prethodne doze. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice, koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, potrebno je osigurati da na mjestu primjene lijeka budu dostupne druge odgovarajuće mjere liječenja CRS-a
- kontaktnim podacima za testiranje uzorka tumora nakon razvoja sekundarnog maligniteta s podrijetlom u T-stanicama
- dugotrajnom ispitivanju praćenja sigurnosti i djelotvornosti i važnosti pridonosa takvom ispitivanju
- osiguravanju odgovarajućeg prijavljivanja nuspojava na primjeren način
- važnosti davanja detaljnih uputa o odmrzavanju.

Edukacijski program za bolesnike

Svi bolesnici koji primaju lijek Abecma dobit će karticu s upozorenjima za bolesnika koja će sadržavati sljedeće ključne elemente:

- rizike CRS-a i ozbiljnih neuroloških nuspojava povezane s lijekom Abecma
- potrebu za prijavljivanjem simptoma sumnje na CRS i hitnog obavještanja njihovog ordinirajućeg liječnika
- potrebu ostanka u blizini mjesta gdje je lijek Abecma primljen tijekom najmanje 4 tjedna nakon infuzije lijeka Abecma
- potrebu da uvijek sa sobom nose karticu s upozorenjima za bolesnika

- podsjetnik bolesnicima da karticu s upozorenjima za bolesnika pokažu svim zdravstvenim radnicima s kojima dođu u kontakt, uključujući hitne situacije, i obavijest zdravstvenim radnicima da bolesnik prima lijek Abecma
- polja u koja će se zabilježiti kontaktni podaci propisivača lijeka i serijski broj lijeka.

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
U svrhu daljnje karakterizacije dugoročne djelotvornosti i sigurnosti lijeka Abecma u odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom koji su primili najmanje tri terapije uključujući imunomodulatorni lijek, inhibitor proteasoma i anti-CD38 antitijelo, i u kojih je bolest napredovala nakon zadnje terapije, nositelj odobrenja će provesti i dostaviti rezultate prospektivnog ispitivanja na temelju podataka iz registra, prema dogovorenom planu ispitivanja.	Privremena izvješća treba dostaviti prema RMP-u. Završno izvješće: 1. tromjesečje 2043.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost lijeka Abecma u odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje tri terapije, nositelj odobrenja mora dostaviti rezultate ispitivanja faze 3 KarMMa-3 (MM-003) u kojem se djelotvornost i sigurnost lijeka Abecma uspoređuje sa standardnim režimima u ispitanika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom.	Siječanj 2024.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKI SPREMNIK (KAZETA)

1. NAZIV LIJEKA

Abecma 260 - 500 x 10⁶ stanica disperzija za infuziju
idekaptagen vikleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Autologne ljudske T-stanice genetički modificirane *ex vivo* pomoću lentivirusnog vektora koji kodira kimerični antigenski receptor (CAR) koji prepoznaje BCMA.
Sadrži 260 - 500 x 10⁶ CAR+ vijabilnih T-stanica.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: CryoStor CS10, natrijev klorid, natrijev glukonat, natrijev acetat trihidrat, kalijev klorid, magnezijev klorid, vodu za injekcije. Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju
10 - 30 ml po vrećici
30 - 70 ml po vrećici
55 - 100 ml po vrećici

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Nemojte ozračivati.
Intravenska primjena.
Tijekom odmrzavanja, lagano miješajte sadržaj vrećice.
NE upotrebljavati filter za leukocitnu depleciju.
STOP potvrdite ID bolesnika.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za autolognu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati zamrznuto u plinovitoj fazi tekućeg dušika (≤ -130 °C).
Ne odmrzavati lijek do primjene.
Ne ponovno zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži genetički modificirane ljudske krvne stanice.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim smjernicama za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1539/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA**SEC:**

Ime:

Prezime:

Datum rođenja bolesnika:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lot:

ID vrećice:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

INFUZIJSKA VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA

Abecma 260 - 500 x 10⁶ stanica disperzija za infuziju
idekaptagen vikleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Autologne ljudske T-stanice genetički modificirane *ex vivo* pomoću lentivirusnog vektora koji kodira kimerični antigenski receptor (CAR) koji prepoznaje BCMA.
Sadrži 260 - 500 x 10⁶ CAR+ vijabilnih T-stanica

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: CryoStor CS10, natrijev klorid, natrijev glukonat, natrijev acetat trihidrat, kalijev klorid, magnezijev klorid, vodu za injekcije. Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju
10 – 30 ml po vrećici
30 - 70 ml po vrećici
55 - 100 ml po vrećici

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Nemojte ozračivati.
Intravenska primjena.
Tijekom odmrzavanja, lagano miješajte sadržaj vrećice.
NE upotrebljavati filter za leukocitnu depleciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za autolognu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati zamrznuto u plinovitoj fazi tekućeg dušika (≤ -130 °C).
Ne odmrzavati lijek do primjene.
Ne ponovno zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Ovaj lijek sadrži genetički modificirane ljudske krvne stanice.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim smjernicama za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1539/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Ime:
Prezime:
Datum rođenja bolesnika:
Aph ID/DIN:
JOIN:
Lot:
ID vrećice:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA CERTIFIKATU DA INFUZIJA ISPUNJAVA ZAHITJEVE ODOBRENJA (RfIC) PRILOŽENOM UZ SVAKU POŠILJKU ZA JEDNOG BOLESNIKA

1. NAZIV LIJEKA

Abecma 260 - 500 x 10⁶ stanica disperzija za infuziju idekaptagen vikleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Autologne ljudske T-stanice genetički modificirane *ex vivo* pomoću lentivirusnog vektora koji kodira kimerični antigenski receptor (CAR) koji prepoznaje BCMA.

3. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

ID vrećice za primjenu	Stvarni volumen punjenja (ml)*	Broj CAR+ vijabilnih T-stanica po vrećici
ID vrećice:		
ID vrećice: <input type="checkbox"/> N/P		
ID vrećice: <input type="checkbox"/> N/P		
ID vrećice: <input type="checkbox"/> N/P		
ID vrećice: <input type="checkbox"/> N/P		
ID vrećice: <input type="checkbox"/> N/P		
ID vrećice: <input type="checkbox"/> N/P		
ID vrećice: <input type="checkbox"/> N/P		
Ukupni broj vrećica za primjenu	Ukupni volumen doze	Doza (ukupni broj CAR+ vijabilnih T-stanica)

*Stvarni volumen podrazumijeva volumen punjenja lijekom svake vrećice i možda nije jednak ciljanom volumenu navedenom na naljepnici vrećice s lijekom.

4. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

5. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

SAČUVAJTE OVAJ DOKUMENT I IMAJTE GA SPREMNOG KAD BUDE VRIJEME ZA INFUZIJU LIJEKA ABECMA.

Samo za autolognu primjenu.

6. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nije primjenjivo.

7. ROK VALJANOSTI I DRUGE INFORMACIJE O SERIJI LIJEKA

Informacije o lijeku i dozi

Proizvođač:	
Datum proizvodnje:	
Datum isteka valjanosti:	
Postotak vijabilnosti stanica:	

8. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži genetički modificirane ljudske krvne stanice.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim smjernicama za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

9. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Podaci o bolesniku

Ime:		Prezime:	
Datum rođenja:		Lot:	
JOIN:		Zemlja:	
APH ID/DIN:			
SEC:			

10. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

11. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1539/001

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Abecma 260 - 500 x 10⁶ stanica disperzija za infuziju idekaptagen vikleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam dati karticu s upozorenjima za bolesnika. Pročitajte je pažljivo i slijedite upute na njoj.
- Uvijek pokažite karticu s upozorenjima za bolesnika liječniku ili medicinskoj sestri kada ih vidite ili ako ste primljeni u bolnicu.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Abecma i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite lijek Abecma
3. Kako se Abecma primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Abecma
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Abecma i za što se koristi

Što je Abecma

Abecma je vrsta lijeka poznata pod nazivom „terapija genetički modificiranim stanicama”. Djelatna tvar u lijeku, idekaptagen vikleucel, izrađena je od Vaših vlastitih bijelih krvnih stanica pod nazivom T-stanice.

Za što se Abecma koristi

Abecma se koristi za liječenje odraslih osoba s multiplim mijelomom, a to je rak koštane srži. Daje se ako Vaša prethodna liječenja protiv raka nisu djelovala ili Vam se rak vratio.

Kako Abecma djeluje

Bijele krvne stanice, uzete iz Vaše krvi, genetički su modificirane tako da mogu napadati stanice mijeloma u Vašem tijelu.

Kad lijek Abecma putem infuzije dospije u krv, Vaše modificirane bijele krvne stanice ubit će stanice mijeloma.

2. Što morate znati prije nego što primite lijek Abecma

Ne smijete primiti lijek Abecma

- ako ste alergični na neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Ako mislite da biste mogli biti alergični, zatražite savjet od svog liječnika.
- ako ste alergični na neki od sastojaka u lijekovima koje ćete dobiti za kemoterapiju za limfocitnu depleciju, a koja je potrebna kako bi se Vaše tijelo pripremilo na liječenje lijekom Abecma.

Upozorenja i mjere opreza

Prije nego što primite lijek Abecma, morate obavijestiti svog liječnika ako

- imate bilo kakvih plućnih ili srčanih tegoba
- imate nizak krvni tlak
- ste u posljednja 4 mjeseca imali transplantaciju matičnih stanica
- imate znakove ili simptome reakcije presatka protiv primatelja. To se događa kada transplantirane stanice napadaju Vaše tijelo te uzrokuju simptome kao što su osip, mučnina, povraćanje, proljev i krvave stolice.
- imate infekciju. Infekcija će se liječiti prije nego što primite lijek Abecma.
- ste uočili kako se simptomi raka pogoršavaju. U mijelomu ovo može uključivati vrućicu, osjećaj slabosti, bol u kostima, neobjašnjiv gubitak težine.
- ste imali infekciju citomegalovirusom (CMV), hepatitisom B ili C ili virusom humane imunodeficijencije (HIV)
- ako ste primili neko cjepivo tijekom prethodnih 6 tjedana ili ga planirate primiti tijekom sljedećih nekoliko mjeseci.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što primite lijek Abecma.

Testovi i pretrage

Prije nego što primite lijek Abecma, liječnik će Vam:

- provjeriti pluća, srce i krvni tlak
- potražiti znakove infekcije; bilo koja infekcija liječit će se prije nego što primite lijek Abecma
- provjeriti pogoršava li se stanje Vašeg raka
- provjeriti imate li infekciju CMV-om, hepatitisom B, hepatitisom C ili HIV-om.

Nakon primjene lijeka Abecma

- Postoje ozbiljne nuspojave o kojima morate odmah reći liječniku ili medicinskoj sestri, a koje mogu zahtijevati da Vam se odmah pruži liječnička pomoć. Pogledajte dio 4 pod „Ozbiljne nuspojave”.
- Vaš liječnik redovito će provjeravati Vašu krvnu sliku jer se broj krvnih stanica može smanjiti.
- Ostanite najmanje 4 tjedna u blizini zdravstvene ustanove u kojoj ste primili lijek Abecma. Pogledajte dijelove 3 i 4.
- Nemojte donirati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju.

Djeca i adolescenti

Abecma se ne smije davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina.

Drugi lijekovi i Abecma

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i lijekove bez recepta.

Lijekovi koji utječu na Vaš imunološki sustav

Prije nego što primite lijek Abecma, recite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako uzimate lijekove koji slabe Vaš imunološki sustav, kao što su kortikosteroidi, zato što ti lijekovi mogu utjecati na učinak lijeka Abecma.

Za informacije o lijekovima koje ćete dobiti prije lijeka Abecma pogledajte dio 3.

Cijepljenja

Ne smijete primiti određena cjepiva pod nazivom živa cjepiva:

- u roku od 6 tjedana prije nego što dobijete kratku kemoterapiju (pod nazivom kemoterapija za limfocitnu depleciju) kako biste pripremili svoje tijelo za lijek Abecma
- tijekom liječenja lijekom Abecma
- nakon liječenja dok se imunološki sustav oporavlja.

Obratite se svom liječniku ako trebate primiti bilo kakva cjepiva.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što primite ovaj lijek. To je zbog toga što učinci lijeka Abecma kod trudnica ili dojilja nisu poznati te to može naškoditi Vašem nerođenom djetetu ili dojenčetu.

- Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni nakon liječenja lijekom Abecma, odmah se obratite svom liječniku.
- Prije početka liječenja obaviti ćete testiranje na trudnoću. Abecma se smije primijeniti samo ako rezultati pokazuju da niste trudni.

Ako ste primili lijek Abecma, razgovarajte o trudnoći s liječnikom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti, upravljati strojevima niti sudjelovati u aktivnostima u kojima morate biti oprezni najmanje 8 tjedana nakon liječenja ili dok Vam liječnik ne kaže da ste se potpuno oporavili. Abecma može uzrokovati pospanost, može uzrokovati zbunjenost ili napadaje.

Abecma sadrži natrij, kalij i dimetilsulfoksid (DMSO)

Ovaj lijek sadrži do 752 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po dozi. To odgovara 37,6 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži do 274 mg kalija po dozi. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili bolesnika na prehrani s ograničenjem unosa kalija.

Ako prije niste bili izloženi DMSO-u, potrebno Vas je pomno pratiti tijekom prvih minuta primjene infuzije.

3. Kako se Abecma primjenjuje

Davanje krvi za proizvodnju lijeka Abecma iz Vaših bijelih krvnih stanica

- Liječnik će Vam pomoću cjevčice (katetera) u Vašoj veni izvaditi nešto krvi. Nešto bijelih krvnih stanica odvojiti će se iz Vaše krvi, a ostatak krvi vratit će se u Vaše tijelo. To se naziva „leukafereza” i može trajati od 3 do 6 sati. Ovaj će postupak možda trebati ponoviti.
- Zatim se Vaše bijele krvne stanice zamrzavaju i šalju kako bi se napravio lijek Abecma.

Drugi lijekovi koje ćete dobiti prije lijeka Abecma

- Nekoliko dana prije nego što primite lijek Abecma, primiti ćete kratku kemoterapiju. Na taj način se uklanjaju Vaše postojeće bijele krvne stanice.
- Neposredno prije nego što primite lijek Abecma, primiti ćete paracetamol i antihistaminik. Time se smanjuje rizik od reakcija na infuziju i vrućice.

Kako se Abecma primjenjuje

- Vaš će liječnik provjeriti je li lijek Abecma pripremljen iz Vaše krvi provjeravajući podudaraju li se podaci o identitetu bolesnika na oznakama lijeka s Vašim podacima.
- Abecma se daje kao kapajuća infuzija kroz cjevčicu u venu.

Nakon primjene lijeka Abecma

- Ostanite u blizini zdravstvene ustanove u kojoj ste primili lijek Abecma, najmanje 4 tjedna.
- Mogu Vas svakodnevno nadzirati u zdravstvenoj ustanovi najmanje 10 dana kako bi mogli provjeriti djeluje li Vaše liječenje i pomoći Vam ako imate nuspojave. Pogledajte dijelove 2 i 4.
- Nemojte donirati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju.

Ako propustite zakazani termin

Nazovite svog liječnika ili zdravstvenu ustanovu što je prije moguće kako biste zakazali novi termin.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava nakon što ste primili lijek Abecma. One obično nastaju u prvih 8 tjedana nakon infuzije, ali mogu se razviti i kasnije:

- vrućica, zimica, otežano disanje, omaglica ili ošamućenost, mučnina, glavobolja, ubrzani otkucaji srca, nizak krvni tlak ili umor – to mogu biti simptomi nuspojave pod nazivom sindrom oslobađanja citokina ili CRS, ozbiljnog i potencijalno smrtonosnog stanja
- zbunjenost, poteškoće s pamćenjem, poteškoće s govorom ili usporeni govor, poteškoće s razumijevanjem govora, gubitak ravnoteže ili koordinacije, gubitak orijentacije, smanjena opreznost (smanjena svijest) ili pretjerana pospanost, gubitak svijesti, deliričnost, napadaji, drhtanje ili slabost s gubitkom pokreta na jednoj strani tijela
- svi znakovi infekcije koji mogu uključivati vrućicu, zimicu ili drhtanje, kašalj, nedostatak daha, ubrzano disanje i ubrzan puls
- osjećaj jakog umora ili slabosti ili nedostatak daha, što mogu biti znakovi niske razine crvenih krvnih stanica (anemija)
- krvarenje ili lako stvaranje modrica bez uzroka, uključujući krvarenje iz nosa ili krvarenje iz usta ili crijeva, što može biti znak niske razine trombocita u krvi.

Odmah recite svom liječniku ako dobijete bilo koju od gore navedenih nuspojava jer Vam je možda potrebno hitno liječenje.

Ostale moguće nuspojave

Vrlo često: mogu se pojaviti kod više od 1 na 10 osoba

- nedostatak energije
- visok krvni tlak
- smanjeni apetit
- zatvor
- natečeni gležnjevi, ruke, noge i lice
- bol u zglobovima
- nizak broj bijelih krvnih stanica (neutrofila, leukocita i limfocita), što može povećati rizik od infekcije
- infekcije uključujući upalu pluća ili infekcije dišnog sustava, usta, kože, mokraćnog sustava ili krvi, koje mogu biti bakterijske, virusne ili gljivične
- rezultati laboratorijskih pretraga koji pokazuju niske razine antitijela pod nazivom imunoglobulini (hipogamaglobulinemija), koji su važni u borbi protiv infekcija
- rezultati laboratorijskih pretraga koji pokazuju smanjene razine kalcija, natrija, magnezija, kalija, fosfata ili albumina, što može uzrokovati umor, slabost u mišićima ili grčeve ili nepravilan puls
- rezultati laboratorijskih pretraga koji pokazuju povišene razine jetrenih enzima (odstupanja u rezultatima testova funkcije jetre) ili povišene razine proteina (C-reaktivnog proteina) u krvi koji može ukazivati na upalu.

Često: mogu se pojaviti kod manje od 1 na 10 osoba

- teške upale zbog aktivacije Vašeg imunološkog sustava koje mogu dovesti do teških oštećenja u tijelu
- poteškoće sa spavanjem
- bol u mišićima
- neuobičajeni pokreti tijela ili nedostatak koordinacije
- neravnomjerni ili nepravilni otkucaji srca
- tekućina u plućima
- niska razina kisika u krvi, što može dovesti do nedostatka zraka, smetenosti ili omamljenosti.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Abecma

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici na kazeti i naljepnici na infuzijskoj vrećici iza oznake „EXP”.

Čuvati i prevoziti/prenositi zamrznuto u plinovitoj fazi tekućeg dušika (≤ -130 °C). Ne odmrzavati lijek dok ne bude spreman za primjenu. Ne ponovno zamrzavati.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je infuzijska vrećica oštećena ili curi.

Ovaj lijek sadrži genetički modificirane ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s lokalnim smjernicama za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Abecma sadrži

- Djelatna tvar je idekaptagen vikleucel. Svaka infuzijska vrećica lijeka Abecma sadrži disperziju stanica idekaptagen vikleucela u koncentraciji ovisnoj o seriji lijeka koji sadrži autologne T-stanice genetički modificirane tako da izražavaju anti-BCMA kimerični antigenski receptor (CAR-pozitivne vijabilne T-stanice). Jedna ili više infuzijskih vrećica sadrže ukupno od 260 do 500×10^6 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica.
- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su Cryostor CS10, natrijev klorid, natrijev glukonat, natrijev acetat trihidrat, kalijev klorid, magnezijev klorid, voda za injekcije. Pogledajte dio 2, „Abecma sadrži natrij, kalij i DMSO“.

Kako Abecma izgleda i sadržaj pakiranja

Abecma je bezbojna disperzija stanica za infuziju, koja se isporučuje u jednoj ili više infuzijskih vrećica pojedinačno pakiranih u metalnoj kazeti. Svaka vrećica sadrži 10 ml do 100 ml disperzije stanica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Prije primjene lijeka Abecma važno je da pročitate cijeli opis ovoga postupka.

Mjere koje treba poduzeti prije rukovanja i primjene lijeka

- Abecma se unutar zdravstvene ustanove mora prenositi u zatvorenim, nepropusnim spremnicima otpornim na lomljenje.
- Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Zdravstveni radnici koji rukuju lijekom Abecma moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nošenje rukavica i naočala) kako bi se izbjegao mogući prijenos zaraznih bolesti.

Priprema prije primjene

- Prije infuzije lijeka Abecma potrebno je provjeriti podudara li se bolesnikov identitet s identifikatorima bolesnika na kazetama, infuzijskim vrećicama i certifikatu da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja (RfIC) za lijek Abecma.
- Infuzijska vrećica lijeka Abecma ne smije se vaditi iz kazete ako informacije na naljepnici specifičnoj za bolesnika ne odgovaraju predviđenom bolesniku. Ako postoji razlika između podataka na naljepnici i identifikatora bolesnika, potrebno je odmah kontaktirati tvrtku.
- Ako je za liječenje primljeno više od jedne infuzijske vrećice, odmrznite infuzijske vrećice jednu po jednu. Mora se koordinirati vrijeme odmrzavanja lijeka Abecma i primjene infuzije. Vrijeme početka infuzije treba potvrditi unaprijed i prilagoditi vrijeme početka odmrzavanja kako bi lijek Abecma bio dostupan za infuziju kada je bolesnik spreman.

Odmrzavanje

- Izvadite infuzijsku vrećicu lijeka Abecma iz kazete i pregledajte je da nema bilo kakva oštećenja poput napuknuća ili pukotina prije odmrzavanja. Ako se čini da je infuzijska vrećica oštećena ili da curi, ne smije se primijeniti infuzijom i mora se zbrinuti u skladu s lokalnim smjernicama o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.
- Stavite infuzijsku vrećicu u drugu sterilnu vrećicu.

- Odmrznite lijek Abecma na oko 37 °C koristeći odobreni uređaj za odmrzavanje ili vodenu kupelj sve dok u infuzijskoj vrećici ne bude vidljivog leda. Nježno promiješajte sadržaj vrećice kako biste raspršili nakupine staničnog materijala. Ako ostanu vidljive nakupine stanica, nastavite nježno miješati sadržaj vrećice. Male nakupine staničnog materijala trebale bi se raspršiti nježnim ručnim miješanjem. Abecma se ne smije ispirati, centrifugirati i/ili ponovno suspendirati u novi medij prije infuzije.

Primjena lijeka Abecma

- NE upotrebljavati filter za leukocitnu depleciju.
- Intravensku infuziju lijeka Abecma smije davati samo zdravstveni radnik s iskustvom u liječenju bolesnika s imunosupresijom i obučen za liječenje anafilakse.
- Osigurajte da su prije infuzije i tijekom razdoblja oporavka na raspolaganju tocilizumab i oprema za hitnu pomoć. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice, koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, osigurajte da na mjestu primjene lijeka budu dostupne druge odgovarajuće mjere liječenja CRS-a umjesto tocilizumaba.
- Za infuziju lijeka Abecma moguće je upotrijebiti središnji venski pristup i preporučuje se u bolesnika sa slabim perifernim pristupom.
- Provjerite podudara li se bolesnikov identitet s identifikatorima bolesnika na infuzijskoj vrećici lijeka Abecma.
- Pripremite cijevi infuzijskog kompleta otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije prije infuzije.
- Primijenite lijek Abecma gravitacijskom infuzijom unutar 1 sata od početka odmrzavanja najvećom brzinom koja se podnosi.
- Nakon infuzije cjelokupnog sadržaja infuzijske vrećice, isperite cijevi otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije istom brzinom infuzije kako biste bili sigurni da je sav lijek isporučen.
- Za sve sljedeće infuzijske vrećice za identificiranog bolesnika slijedite isti postupak.

Zbrinjavanje lijeka Abecma

- Svim neiskorištenim lijekom i materijalom koji je bio u doticaju s lijekom Abecma (kruti i tekući otpad) treba rukovati i postupati pri zbrinjavanju kao s potencijalno zaraznim otpadom sukladno lokalnim smjernicama za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla.

Nehotično izlaganje

- U slučaju nehotičnog izlaganja treba se pridržavati lokalnih smjernica za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla. Radne površine i materijali koji su možda bili u doticaju s lijekom Abecma moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.