

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Abecma 260–500 x 10⁶ ląstelių infuzinė dispersija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Abecma (idekabtagenas vikleucelas) yra genetiškai modifikuotas autologinis imunoterapijos preparatas, sudarytas iš žmogaus T ląstelių, transdukuotų lentiviruso vektoriumi (LVV), koduojančiu chimerinį antigeno receptorių (angl. chimeric antigen receptor, CAR), kuris atpažįsta B ląstelių brendimo antigeną.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Kiekviename konkrečiam pacientui skirtame infuziniame maišelyje yra idekabtageno vikleucelo ląstelių dispersija, kurioje yra kiekvienai serijai individuali autologinių T ląstelių, genetiškai modifikuotų ekspresuoti anti-BCMA chimerinį antigeno receptorių (CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių), koncentracija. Gatavas vaistinis preparatas supakuotas viename ar daugiau infuzinių maišelių, kuriame (-iuose) yra nuo 260 iki 500 x 10⁶ CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių dispersija.

Kiekviename infuziniame maišelyje yra 10-30 ml, 30-70 ml arba 55-100 ml infuzinės dispersijos.

Ląstelių sudėtis ir galutinis ląstelių skaičius skiriasi priklausomai nuo individualių pacientų serijų. Be T ląstelių gali būti ir natūraliųjų ląstelių-žudikių (angl. natural killer, NK). Kiekybinė informacija apie CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių kiekį maišelyje pateikta leidimo infuzijai pažymėjimo (angl. release for infusion certificate [RfIC]) dokumentuose, kurie yra gabenimui naudojamos sausų garų pakuotės dangtelyje.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Vienoje šio vaistinio preparato dozėje yra 5 % dimetilsulfoksido (DMSO), iki 752 mg natrio ir iki 274 mg kalio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinė dispersija.

Bespalvė dispersija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Abecma skirtas suaugusių pacientų, sergančių atsinaujinusia ir atsparia daugine mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai tris gydymo kursus, įskaitant gydymą imunomodulatoriumi, proteasomos

inhibitoriumi ir antikūnais prieš CD38, ir kuriems nustatytas ligos progresavimas paskutinio gydymo metu, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Abecma turi būti skiriamas specializuotame gydymo centre.

Gydymą Abecma reikia pradėti vadovaujant ir prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui, kuris turi piktybinių kraujo ligų gydymo patirties ir yra išmokytas skirti Abecma ir sekti jį vartojančių pacientų būklę.

Prieš Abecma infuziją reikia paruošti bent vieną dozę tocilizumabo, skirtą panaudoti pasireiškus citokinų išsiskyrimo sindromui (CIS), ir skubios pagalbos priemonės. Gydymo centras privalo užsitikrinti galimybę 8 valandų laikotarpiu po kiekvienos ankstesnės dozės gauti papildomą tocilizumabo dozę. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra dėl trūkumo, nurodyto Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašė, prieš infuziją turi būti prieinamos tinkamos alternatyvios tocilizumabui CIS gydymo priemonės.

Dozavimas

Abecma skirtas tik autologiniam vartojimui (žr. 4.4 skyrių). Abecma gamyba ir išleidimas paprastai trunka apie 4–5 savaites.

Gydymas susideda iš vienos infuzijos dozės, kurią sudaro CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių dispersija viename ar daugiau infuzinių maišelių. Tikslinė dozė yra 420×10^6 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių, ribos: $260\text{--}500 \times 10^6$ CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių. Norėdami gauti papildomos informacijos apie dozę, žr. pridedamą leidimo infuzijai pažymėjimą (RfIC).

Paruošiamasis gydymas (limfocitų skaičių mažinanti chemoterapija)

3 dienas reikia taikyti limfocitų kiekį mažinančią chemoterapiją, kurią sudaro 300 mg/m^2 į veną vartojamo ciklofosfamido ir 30 mg/m^2 į veną vartojamo fludarabino. Informacija apie dozės koregavimą esant inkstų funkcijos sutrikimui pateikiama ciklofosfamido ir fludarabino skyrimo informacijoje.

Abecma skiriamas praėjus 2 dienoms po limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos užbaigimo, ne ilgiau kaip 9 dienas. Prieš pradėdant taikyti limfocitų skaičių mažinančią chemoterapiją, turi būti patvirtintas Abecma prieinamumas. Jei infuzija atidėta daugiau kaip 4 savaitėms po skirtos limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos, tada prieš skiriant Abecma limfocitų skaičių mažinančią chemoterapiją pacientui reikia taikyti dar kartą.

Premedikacija

Siekiant sumažinti galimų reakcijų į infuziją riziką, likus maždaug 30–60 minučių iki Abecma infuzijos, pacientui reikia skirti nuo 500 iki 1000 mg geriamojo paracetamolio ir 12,5 mg į veną vartojamo ar nuo 25 iki 50 mg geriamojo difenhidramino (arba kito H₁ antihistamino).

Reikia vengti profilaktiškai vartoti sisteminių kortikosteroidų, nes jie gali trukdyti Abecma veikti. 72 valandas prieš pradėdant limfocitų skaičių mažinančią chemoterapiją ir po Abecma infuzijos reikia vengti skirti terapines kortikosteroidų dozes, išskyrus gydant CIS, neurologinį toksinį poveikį ir kitais gyvybei pavojingais kritiškais atvejais (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinis vertinimas prieš infuziją

Tam tikrų rizikos grupių pacientams gydymą Abecma reikia atidėti (žr. 4.4 skyrių).

Stebėjimas po infuzijos

- Po infuzijos pacientus reikia pirmąsias 10 dienų stebėti specializuotame gydymo centre vertinant, ar neatsiranda CIS, neurologinių reiškinių ir kito toksinio poveikio požymių bei simptomų.
- Praėjus pirmosioms 10 dienų po infuzijos, pacientas stebimas gydytojo nuožiūra.
- Pacientams reikia nurodyti, kad jie ne mažiau kaip 4 savaites po infuzijos būtų netoli specializuoto gydymo centro (ne didesniu kaip 2 valandų kelionės atstumu).

Ypatingos populiacijos

Pacientai, sergantys žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV), hepatito B viruso (HBV) ir hepatito C viruso (HCV) infekcija

Pacientų, sergančių aktyvia ŽIV, HBV ar HCV infekcija, gydymo klinikinės patirties nėra. Prieš imant ląsteles gamybai, reikia pacientą patikrinti dėl HBV, aktyvaus ŽIV ir aktyvaus HCV. Leukaferezės medžiaga iš pacientų, sergančių aktyvia ŽIV ar aktyvia HCV infekcija, Abecma gamybai nebus priimta (žr. 4.4 skyrių).

Senyviems pacientams

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 skyrių).

Vaikų populiacija

Abecma saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Abecma skirtas tik leisti į veną.

Vartojimas

- NENAUDOKITE leukocitus sulaikančio filtro.
- Pasirūpinkite, kad prieš infuziją ir atsigavimo laikotarpiu turėtumėte tocilizumabo arba tinkamų alternatyvių gydymo priemonių, išskirtiniu atveju, kai tocilizumabo nėra dėl trūkumo, nurodyto Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašė, ir skubios pagalbos priemonės.
- Abecma infuzijai galima naudoti centrinę veną, tai ir skatinama pacientams, kurių periferinė prieiga yra prasta.
- Įsitikinkite, kad paciento tapatybė atitinka paciento tapatybės informaciją ant Abecma infuzinio maišelio.

Vaistinio preparato ruošimo, vartojimo, atsitiktinės ekspozicijos ir atliekų tvarkymo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Reikia atsižvelgti į limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos kontraindikacijas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Reikia taikyti ląstelių pažangiosios terapijos vaistinių preparatų atsekamumo reikalavimus. Siekiant užtikrinti vaistinio preparato atsekamumą, reikia 30 metų saugoti vaistinio preparato pavadinimą, serijos numerį ir gydyto paciento vardą bei pavardę.

Gydymo atidėjimo priežastys

Dėl rizikos, susijusios su gydymu Abecma, infuziją reikia atidėti iki 7 dienų, jeigu pacientas turi bet kurį iš šių sutrikimų:

- Nepraėjusių sunkių nepageidaujamų reiškinių (ypač plaučių reiškinių, širdies reiškinių arba hipotenziją), įskaitant kilusius po ankstesnių chemoterapijų.
- Aktyvių infekcijų arba uždegiminių ligų (įskaitant pneumonitą, miokarditą ar hepatitą).
- Aktyvią transplantato prieš šeimininką ligą (angl. *graft-versus-host disease*, GVHD).

Autologinis vartojimas

Abecma skirtas tik autologiniam vartojimui ir jo jokiais aplinkybėmis negalima skirti kitiems pacientams. Prieš infuziją būtina įsitikinti, kad paciento tapatybė atitinka ant Abecma infuzinio maišelio, kasetės ir leidimo infuzijai pažymėjimo (RfIC) nurodytą paciento tapatybės informaciją. Abecma negalima skirti, jei paciento duomenų etiketės informacija neatitinka ketinamo gydyti paciento.

Gretutinė liga

Tikėtina, kad pacientai, turintys aktyvų centrinės nervų sistemos (CNS) sutrikimą arba kurių sutrikusi inkstų, kepenų, plaučių arba širdies funkcija, gali būti labiau pažeidžiami toliau aprašytų nepageidaujamų reakcijų padarinių ir jiems gali reikėti ypatingo dėmesio.

Centrinės nervų sistemos patologija

Abecma vartojimo pacientams, kuriems yra CNS paveikusi mieloma ar kitos jau esančios kliniškai reikšmingos CNS patologijos, patirties nėra.

Ankstesnė alogeninių kamieninių ląstelių transplantacija

4 mėnesių laikotarpiu po alogeninių kamieninių ląstelių transplantacijos (angl. *stem cell transplant*, SCT) pacientams nerekomenduojama vartoti Abecma, nes Abecma gali pasunkinti GVHD. Leukaferozė Abecma gamybai turi būti atlikta praėjus mažiausiai 12 savaičių po alogeninės SCT.

Ankstesnis į BCMA nukreiptas gydymas

Duomenų, apie gydymą Abecma pacientams, kuriems anksčiau buvo taikomas į BCMA nukreiptas gydymas, nepakanka.

Duomenų, apie pacientų pakartotinį gydymą skiriant antrą Abecma dozę, nepakanka. Atsakas po pakartotinio gydymo Abecma buvo nedažnas ir trumpesnis, palyginti su pirminiu gydymu. Be to, pacientams, gydomiems pakartotinai, pasitaikė mirties atvejų.

Citokinių išsiskyrimo sindromas (CIS)

Po Abecma infuzijos pasireiškė CIS, įskaitant mirtinas ar grėsmę gyvybei keliančias reakcijas. Beveik visi pacientai patyrė tam tikro laipsnio CIS. Laiko iki prasidedant CIS mediana buvo 1 diena (ribos: nuo 1 iki 12 (žr. 4.8 skyrių)).

CIS stebėjimas ir gydymas

CIS turi būti nustatomas, atsižvelgiant į klinikinę raišką. Reikia įvertinti, ar karščiavimas, hipoksija ir hipotenzija pacientams pasireiškia dėl kitų priežasčių, ir atitinkamai gydyti. Nustatyta, kad CIS yra susijęs su hemofagocitinės limfohistiocitozės / makrofagų aktyvacijos sindromo (HLH/MAS) rezultatais ir sindromų fiziologija gali sutapti. MAS yra galimai grėsmę gyvybei kelianti būklė, ir būtina atidžiai stebėti, ar pacientams neatsiranda MAS požymių. MAS gydomas, laikantis įstaigoje galiojančių reikalavimų.

Prieš Abecma infuziją gydymo centras privalo turėti bent po vieną tocilizumabo dozę vienam pacientui, kuri prireikus galėtų būti skirta. Gydymo centras privalo užsitikrinti galimybę 8 valandų laikotarpiu po kiekvienos ankstesnės dozės gauti papildomą tocilizumabo dozę. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra dėl trūkumo, nurodyto Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašė, prieš infuziją turi būti prieinamos tinkamos alternatyvios tocilizumabui CIS gydymo priemonės. Po Abecma infuzijos pacientus reikia pirmąsias 10 dienų stebėti specializuotame gydymo centre vertinant, ar neatsiranda CIS požymių bei simptomų. Praėjus pirmosioms 10 dienų po infuzijos, pacientą reikia stebėti gydytojo nuožiūra. Pacientams reikia nurodyti, kad bent 4 savaites po infuzijos jie liktų arti (per 2 kelionės valandas) kvalifikuoto gydymo centro ir bet kuriuo metu atsiradus CIS požymių ar simptomų nedelsdami kreiptųsi į gydytoją.

Pasireiškus pirmiesiems CIS požymiams, reikia pradėti gydymą taikant palaikomojo gydymo metodus, tocilizumabu arba tocilizumabu ir kortikosteroidais, kaip nurodyta 1 lentelėje. Abecma gali toliau daugėti ir išlikti po tocilizumabo ir kortikosteroidų skyrimo (žr. 4.5 skyrių).

Kol simptomai išnyks, reikia atidžiai stebėti pacientų, kuriems pasireiškia CIS, širdies ir organų funkcijas. Sunkaus arba gyvybei pavojingo CIS atveju reikia apsvarstyti intensyviosios terapijos skyriaus lygio stebėjimo ir palaikomosios terapijos reikalingumą.

Jei įtariama, kad kartu su CIS pasireiškia neurologinis toksinis poveikis, jį gydykite pagal 2 lentelės rekomendacijas ir abiejų reakcijų atžvilgiu naudokite agresyvesnę intervenciją iš nurodytųjų 1 ir 2 lentelėse.

Pacientams, kuriems yra atsparus CIS, pasireiškęs per 72 valandas po Abecma infuzijos, kuriam būdingas nepraeinantis karščiavimas, toksinis poveikis taikiniams organams (pvz., hipoksija, hipotenzija) ir (arba) HLH/MAS, kurio laipsnis nesumažėja per 12 valandų nuo pirmosios eilės intervencijų, rekomenduojama ankstesnė eskalacija (t. y. didesnė kortikosteroidų dozė, alternatyvūs anticitokininiai preparatai, prieš T ląsteles nukreipta terapija).

1 lentelė. CIS laipsniai ir gydymo gairės

CIS laipsnis ^a	Tocilizumabas	Kortikosteroidai
1 laipsnis Simptomai, dėl kurių reikia tik simptominio gydymo (pvz., karščiavimas, pykinimas, nuovargis, galvos skausmas, mialgija, bendras negalavimas).	Jei prasideda praėjus 72 ar daugiau valandų po infuzijos, gydykite simptomiškai. Jei prasideda praėjus mažiau kaip 72 valandoms po infuzijos ir simptomai nesuvaldomi vien tik palaikomojo gydymo metodais, apsvarstykite, ar neverta skirti 8 mg/kg tocilizumabo į veną per 1 valandą (negalima viršyti 800 mg).	—
2 laipsnis Simptomai, dėl kurių reikia vidutinės intervencijos ir kurie į ją reaguoja. Deguonies poreikis mažesnis kaip 40 % FiO ₂ arba hipotenzija, reaguojanti į skysčius ar į mažą vieno vazopresinio vaistinio	Skirkite 8 mg/kg tocilizumabo į veną per 1 valandą (negalima viršyti 800 mg).	Apsvarstykite, ar neverta skirti 10 mg deksametazono į veną kas 12–24 val.

CIS laipsnis ^a	Tocilizumabas	Kortikosteroidai
preparato dozę, arba 2-ojo laipsnio toksinis poveikis organams.		
<p>3 laipsnis Simptomai, kuriems reikia agresyvios intervencijos ir kurie į ją reaguoja. Karščiavimas, deguonies poreikis 40 % FiO₂ ar didesnis arba hipotenzija, kuriai gydyti reikia didelių dozių arba daugiau kaip vieno vazopresinio vaistinio preparato, arba 3-iojo laipsnio toksinis poveikis organams, arba 4-ojo laipsnio transaminitas.</p>	Skirkite 8 mg/kg tocilizumabo į veną per 1 valandą (negalima viršyti 800 mg).	Skirkite deksametazono (pvz., 10 mg į veną kas 12 val.).
<p>Esant 2 ir 3 laipsniui: Jei per 24 valandas būklė nepagerėja arba sparčiai progresuoja, pakartotinai skirkite tocilizumabo ir padidinkite deksametazono dozę ir skyrimo dažnį (20 mg į veną kas 6–12 val.). Jei per 24 valandas būklė nepagerėja arba toliau sparčiai progresuoja, pereikite prie 2 mg/kg metilprednizolono dozės, po to skirkite 2 mg/kg dozę, padalydami į 4 kartus per parą. Jei pradama skirti steroidus, skirkite mažiausiai 3 steroidų dozes, o po to palaipsniui sumažinkite daugiausiai per 7 dienas. Po 2 tocilizumabo dozių apsvastykite, ar neverta skirti alternatyvių anticitokininių vaistinių preparatų. Negalima skirti daugiau kaip 3 tocilizumabo dozių per 24 val. arba iš viso 4 dozių.</p>		
<p>4 laipsnis Gyvybei pavojingi simptomai. Ventiliavimo, nepertraukiamos venoveninės hemodializės (angl. <i>continuous veno-venous hemodialysis, CVVDH</i>) poreikis arba 4-ojo laipsnio toksinis poveikis organams (išskyrus transaminitą).</p>	Skirkite 8 mg/kg tocilizumabo į veną per 1 valandą (negalima viršyti 800 mg).	Skirkite 20 mg deksametazono į veną kas 6 val.
<p>Esant 4 laipsniui: Po 2 tocilizumabo dozių apsvastykite, ar neverta skirti alternatyvių anticitokininių vaistinių preparatų. Negalima skirti daugiau kaip 3 tocilizumabo dozių per 24 val. arba iš viso 4 dozių. Jei per 24 valandas būklė nepagerėja, apsvastykite, ar neverta skirti metilprednizolono (1–2 g, prirėkus kartokite kas 24 val.; laipsniškai sumažinkite dozę, atsižvelgdami į klinikines indikacijas) arba prieš T ląstelių nukreiptos terapijos, pvz., 1,5 g/m² ciklofosfamido ar kt.</p>		

^a Lee et al, 2014.

Neurologinės nepageidaujamos reakcijos

Po gydymo Abecma nustatytas toks neurologinis toksinis poveikis kaip afazija ir encefalopatija, kuris gali būti sunkus arba pavojingas gyvybei. Laiko iki pasireiškiant pirmam neurologinio toksinio poveikio reiškiniui mediana buvo 2 dienos (ribos: nuo 1 iki 10 dienų). Neurologinis toksinis poveikis gali pasireikšti kartu su CIS, praėjus CIS arba nesant CIS (žr. 4.8 skyrių).

Neurologinio toksinio poveikio stebėjimas ir gydymas

Po Abecma infuzijos pacientus reikia pirmąsias 10 dienų stebėti specializuotame gydymo centre vertinant, ar neatsiranda neurologinio toksinio poveikio požymių bei simptomų. Praėjus pirmosioms 10 dienų po infuzijos pacientą reikia stebėti gydytojo nuožiūra. Pacientams reikia nurodyti, kad bent 4 savaites po infuzijos jie liktų arti (per 2 kelionės valandas) kvalifikuoto gydymo centro ir bet kuriuo metu atsiradus neurologinio toksinio poveikio požymių ar simptomų nedelsdami kreiptųsi į gydytoją.

Jei įtariamas neurologinis toksinis poveikis, gydykite pagal 2 lentelėje pateiktas rekomendacijas. Būtina atmesti kitas neurologinių simptomų priežastis. Sunkaus arba gyvybei pavojingo neurologinio toksinio poveikio atveju reikia teikti intensyviosios priežiūros palaikomąją terapiją.

Jei kartu su neurologinio toksinio poveikio reakcija įtariamas ir CIS, jį gydykite pagal 1 lentelės rekomendacijas ir abiejų reakcijų atžvilgiu naudokite agresyvesnę intervenciją iš nurodytųjų 1 ir 2 lentelėse.

2 lentelė. Neurologinio toksinio poveikio laipsniai ir gydymo gairės

Neurologinio toksinio poveikio laipsnis^a	Kortikosteroidai ir prieštraukuliniai vaistiniai preparatai
1 laipsnis Lengvas arba besimptomis.	Traukulių profilaktikai pradėkite skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių prieštraukulinių vaistinių preparatų (pvz., levetiracetamo). Jei po infuzijos praėjo 72 ar daugiau valandų, stebėkite pacientą. Jei po infuzijos praėjo mažiau kaip 72 valandos ir simptomai nesuvaldomi vien tik palaikomojo gydymo metodais, apsvastykite, ar neverta 2–3 dienas skirti po 10 mg deksametazono į veną kas 12–24 valandas.
2 laipsnis Vidutinis.	Traukulių profilaktikai pradėkite skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių prieštraukulinių vaistinių preparatų (pvz., levetiracetamo). Pradėkite skirti po 10 mg deksametazono į veną kas 12 valandų 2–3 dienas arba ilgiau, jei simptomai išlieka. Jei bendra steroidų vartojimo trukmė viršija 3 dienas, apsvastykite, ar neverta palaipsniui sumažinti jų dozę. Steroidai nerekomenduojami esant izoliuotiems 2 laipsnio galvos skausmams. Jei per 24 valandas būklė nepagerėja arba neurologinis toksinis poveikis pasunkėja, padidinkite deksametazono dozę ir (arba) skyrimo dažnį iki ne daugiau kaip 20 mg į veną kas 6 val.
3 laipsnis Sunkus arba mediciniškai reikšmingas, bet ne iš karto pavojingas gyvybei; hospitalizavimas	Traukulių profilaktikai pradėkite skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių prieštraukulinių vaistinių preparatų (pvz., levetiracetamo). Pradėkite skirti 10–20 mg deksametazono į veną kas 8–12 val. Steroidai nerekomenduojami esant izoliuotiems 3 laipsnio galvos skausmams. Jei po 24 valandų būklė nepagerėja arba neurologinis toksinis poveikis pasunkėja, pereikite prie metilprednizolono (2 mg/kg įsotinamoji dozė, po

Neurologinio toksinio poveikio laipsnis^a	Kortikosteroidai ir prieštraukuliniai vaistiniai preparatai
ar užsitęsęs poveikis; sukeliantis negalią.	kurios skiriama 2 mg/kg padalijant į 4 kartus per parą; dozė palaipsniui sumažinama per 7 dienas). Jei įtariama smegenų edema, apvarstykite, ar neverta taikyti hiperventiliaciją ir hiperosmolinę terapiją. Skirkite didelę dozę metilprednizolono (1–2 g, prireikus kartokite kas 24 valandas; dozę palaipsniui sumažinkite atsižvelgdami į klinikines indikacijas) ir 1,5 g/m ² ciklofosfamido.
4 laipsnis Pavojingas gyvybei.	Traukulių profilaktikai pradėkite skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių prieštraukulinių vaistinių preparatų (pvz., levetiracetamo). Pradėkite skirti 20 mg deksametazono į veną kas 6 val. Jei po 24 valandų būklė nepagerėja arba neurologinis toksinis poveikis pasunkėja, pereikite prie didelės dozės metilprednizolono (1–2 g, prireikus kartojant kas 24 valandas; dozę palaipsniui mažinkite atsižvelgdami į klinikines indikacijas). Apsvarstykite, ar neverta skirti 1,5 g/m ² ciklofosfamido. Jei įtariama smegenų edema, apvarstykite, ar neverta taikyti hiperventiliaciją ir hiperosmolinę terapiją. Skirkite didelę dozę metilprednizolono (1–2 g, prireikus kartokite kas 24 valandas; dozę palaipsniui sumažinkite atsižvelgdami į klinikines indikacijas) ir 1,5 g/m ² ciklofosfamido.

^a NCI CTCAE v.4 neurologinio toksinio poveikio klasifikavimo kriterijai.

Ilgalaikė citopenija

Po limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos ir Abecma infuzijos pacientams kelias savaites gali tęstis ilgalaikė citopenija (žr. 4.8 skyrių). Prieš Abecma infuziją ir po jos reikia atlikti paciento kraujo tyrimus. Laikantis įstaigoje galiojančių reikalavimų, citopenija gydoma mieloidiniais augimo faktoriais ir perpilant kraują.

Infekcijos ir febrilinė neutropenija

Abecma negalima skirti pacientams, sergantiems aktyvia infekcija arba uždegimine liga. Pavartojus Abecma, pacientams pasireiškė sunkios infekcijos, įskaitant pavojingas gyvybei ar mirtinas (žr. 4.8 skyrių). Prieš Abecma infuziją ir po jos reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia infekcijos požymių bei simptomų, ir taikyti tinkamą gydymą. Laikantis įstaigoje galiojančių reikalavimų, reikia skirti profilaktinių, prevencinių ir (arba) gydomųjų antibiotikų.

Pacientams po Abecma infuzijos pastebėta febrilinė neutropenija (žr. 4.8 skyrių), kuri gali pasireikšti kartu su CIS. Febrilinės neutropenijos atveju reikia įvertinti, ar nepasireiškia infekcija, ir skirti plataus spektro antibiotikų, skysčių bei taikyti kitus palaikomojo gydymo metodus pagal medicininės indikacijas.

Virusų reaktyvacija

Pavartojus Abecma, išsivystė citomegaloviruso (CMV) infekcija, dėl kurios atsirado pneumonija ir ištiko mirtis (žr. 4.8 skyrius). Pacientus reikia stebėti, ar neatsirado CMV infekcija, ir gydyti pagal klinikines gaires.

Pacientams, gydytiems plazmos ląsteles veikiančiais vaistiniais preparatais, gali pasireikšti HBV reaktyvacija, kai kuriais atvejais galinti sukelti žaibinės formos hepatitą, kepenų nepakankamumą ir mirtį (žr. 4.8 skyrių).

Prieš imant ląsteles gamybai, reikia pacientą patikrinti dėl CMV, HBV, aktyvaus ŽIV ir aktyvaus HCV (žr. 4.2 skyrių).

Hipogamaglobulinemija

Abecma gydomiems pacientams gali atsirasti plazmos ląstelių aplazija ir hipogamaglobulinemija (žr. 4.8 skyrių). Po gydymo Abecma reikia stebėti imunoglobulinų koncentraciją ir pagal įstaigoje galiojančius reikalavimus taikyti nuo infekcijos apsaugančius metodus, profilaktiką antibiotikais ar antivirusiniais vaistiniais preparatais ir skirti pakaitinių imunoglobulinų.

Antrinės piktybinės ligos

Abecma gydomiems pacientams gali atsirasti antrinių piktybinių ligų. Pacientus reikia visą gyvenimą stebėti, ar neatsirado antrinių piktybinių ligų. Atsiradus T ląstelių kilmės antrinei piktybinei ligai, reikia kreiptis į bendrovę dėl instrukcijų, kaip paimti paciento mėginius ištyrimui.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Abecma infuzija gali sukelti alerginių reakcijų. Sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją, gali pasireikšti dėl Abecma pagalbinės medžiagos dimetilsulfoksido (DMSO). Pacientus, kurie anksčiau nebuvo vartoję DMSO, reikia atidžiai stebėti. Prieš pradėdant infuziją, maždaug kas dešimt minučių infuzijos metu ir 3 valandas kas valandą po infuzijos reikia stebėti pagrindinius organizmo būklės rodiklius (kraujospūdį, širdies susitraukimų dažnį ir prisotinimą deguonimi) bei ar nepasireiškia kokie nors simptomai.

Poveikis serologiniams tyrimams

ŽIV ir lentivirusas, naudojami gaminant Abecma, turi ribotas trumpas identiškos genetinės medžiagos (RNR) atkarpas. Todėl Abecma vartojusių pacientų kai kurių komercinių ŽIV nukleorūgščių testų rezultatai gali būti klaidingai teigiami.

Kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystė

Abecma gydytiems pacientams negalima būti kraujo, organų, audinių ir ląstelių, skirtų transplantacijai, donorais.

Ilgalaikis tolesnis stebėjimas

Tikimasi, kad pacientai užsiregistruos registre ir bus stebimi, siekiant geriau suprasti ilgalaikį Abecma saugumą ir veiksmingumą.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato dozėje yra iki 33 mmol (752 mg) natrio, tai atitinka 37,6 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

Šio vaistinio preparato dozėje yra iki 7 mmol (274 mg) kalio. Būtina atsižvelgti, jei sutrikusi inkstų funkcija arba kontroliuojamas kalio kiekis maiste.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

T ląstelių funkciją slopinančių vaistinių preparatų vartojimas kartu oficialiai netirtas. T ląstelių funkciją stimuliuojančių vaistinių preparatų vartojimas kartu netirtas ir poveikis nežinomas.

Tocilizumabo ir kortikosteroidų vartojimas

Kai kuriems pacientams gydant CIS reikėjo tocilizumabo ir (arba) kortikosteroidų (žr. 4.8 skyrių). Tocilizumabas ir (arba) steroidai CIS gydyti buvo dažniau skiriami pacientams, kurių ląstelės dauginosi intensyviau.

Pacientams, kuriems pasireiškė CIS ir kurie buvo gydyti tocilizumabu, Abecma ląstelės dauginosi intensyviau: C_{\max} (N = 66) mediana buvo 1,4 karto, o $AUC_{0-28 \text{ d.}}$ (N = 65) mediana buvo 1,6 karto didesnė, palyginti su pacientais, kuriems tocilizumabo neskirta (C_{\max} N = 61, o $AUC_{0-28 \text{ d.}}$ N = 60). Panašiai pacientams, kuriems pasireiškė CIS ir kurie buvo gydyti kortikosteroidais, Abecma ląstelės dauginosi intensyviau: C_{\max} (N = 18) mediana buvo 1,7 karto, o $AUC_{0-28 \text{ d.}}$ (N = 18) mediana buvo 2,2 karto didesnė, palyginti su pacientais, kuriems kortikosteroidų neskirta (C_{\max} N = 109, o $AUC_{0-28 \text{ d.}}$ N = 107).

Gyvosios vakcinos

Imunizavimo gyvosiomis virusinėmis vakcinomis saugumas gydymo Abecma metu ir po jo neištirtas. Mažiausiai 6 savaites prieš pradėdant limfocitų skaičių mažinančią chemoterapiją, gydant Abecma ir iki imuninio atsistatymo po gydymo Abecma gyvosiomis virusinėmis vakcinomis skiepyti nerekomenduojama.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Prieš pradėdant gydymą Abecma, vaisingas moteris reikia iširti dėl nėštumo, naudojant nėštumo testą.

Informaciją apie veiksmingų kontracepcijos metodų poreikį pacientams, kuriems taikoma limfocitų skaičių mažinanti chemoterapija, žr. fludarabino ir ciklofosfamido skyrimo informacijoje.

Ekspozicijos duomenų nepakanka, kad būtų galima rekomenduoti kontracepcijos trukmę po gydymo Abecma.

Nėštumas

Duomenų apie idekabtageno vikleucelo vartojimą nėštumo metu nėra. Toksinio idekabtageno vikleucelo poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų su gyvūnais, skirtų įvertinti, ar nėščiajai pavartojus šio vaistinio preparato jis gali pakenkti vaisiui, neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

Nežinoma, ar idekabtagenas vikleucelas gali patekti į vaisiaus organizmą. Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, jei transdukuotos ląstelės prasiskverbia per placentą, tai gali sukelti toksinį poveikį vaisiui, įskaitant plazmos ląstelių aplaziją ir hipogamaglobulinemiją. Abecma nerekomenduojama vartoti nėštumo metu arba vaisingoms moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių. Nėščiasias reikia įspėti dėl galimo pavojaus vaisiui. Nėštumą po gydymo Abecma reikia aptarti su gydančiu gydytoju.

Abecma gydytų motinų kūdikiams gali būti pravartu įvertinti imunoglobulinų koncentraciją.

Žindymas

Nežinoma, ar idekabtageno vikleucelo ląstelės išsiskiria į motinos pieną arba yra perduodamas žindomam vaikui. Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Žindyves reikia įspėti apie galimą riziką žindomam vaikui.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie idekabtogeno vikleucelo poveikį žmogaus vaisingumui. Tyrimų su gyvūnais metu idekabtogeno vikleucelio poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nebuvo vertintas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Abecma gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia stipriai.

Dėl nepageidaujamų neurologinių reakcijų, įskaitant psichinės būklės pokyčius arba traukulius vartojant Abecma, galimybės, Abecma vartojantiems pacientams ne mažiau kaip 8 savaites po Abecma infuzijos arba kol išnyks nepageidaujamos neurologinės reakcijos negalima vairuoti ir valdyti didelius ar potencialiai pavojingus mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Šiame skyriuje aprašyti saugumo duomenys atspindi Abecma ekspoziciją tyrimuose KarMMA ir CRB-401, kuriuose 184 pacientams, sergantiems atsinaujinusia ir atsparia daugine mieloma, buvo skiriamas Abecma. Tolesnio stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 15,5 mėnesio. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (91,3 %), CIS (81,0 %), anemija (70,7 %), trombocitopenija (66,8 %), infekcijos – nepatikslingų patogenų (53,8 %), leukopenija (48,4 %), nuovargis (39,1 %), viduriavimas (36,4 %), hipokalemija (34,2 %), hipofosfatemija (32,6 %), pykinimas (32,6 %), limfopenija (31,5 %), karščiavimas (28,8 %), kosulys (27,2 %), hipokalcemija (26,6 %), infekcijos – virusinės (26,1 %), galvos skausmas (23,9 %), hipomagnezemija (22,3 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (21,7 %), artralgija (20,7 %), periferinė edema (20,1 %), sumažėjęs apetitas (19,6 %), hipogamaglobulinemija (19,6 %) ir febrilinė neutropenija (16,3 %); kiti dažni nepageidaujami reiškiniai, pasitaikantys rečiau ir laikomi kliniškai svarbiais, buvo plaučių uždegimas (10,3 %), drebulys (8,2 %), mieguistumas (5,4 %), afazija (4,3 %), encefalopatija (4,3 %) ir sinkopė (4,3 %).

Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 70,1 % pacientų. Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo CIS (17,4 %), plaučių uždegimas (7,1 %), febrilinė neutropenija (6,0 %) ir karščiavimas (6,0 %); kiti sunkūs nepageidaujami reiškiniai, pasitaikantys rečiau ir laikomi kliniškai svarbiais, yra neutropenija (4,3 %), sepsis (3,8 %), trombocitopenija (3,8 %), sumišimo būseną (2,2 %), dusulys (2,2 %), hipoksija (1,6 %), psichinės būklės pokyčiai (1,6 %) ir encefalopatija (1,6 %).

Dažniausios 3 ar 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (88,6 %), anemija (58,2 %), trombocitopenija (53,5 %), leukopenija (45,1 %), limfopenija (30,4 %), infekcijos – nepatikslingų patogenų (17,9 %), hipofosfatemija (17,4 %), febrilinė neutropenija (14,7 %), hipokalcemija (7,1 %), infekcijos – virusinės (7,1 %), pneumonija (6,0 %), CIS (5,4 %), hipertenzija (5,4 %) ir hiponatremija (5,4 %).

3 ar 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos dažniau stebėtos per pirmąsias 8 savaites po infuzijos (97,8 %), palyginti su laikotarpiu praėjus 8 savaitėms po infuzijos (60,8 %). Dažniausios 3 ar 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta per pirmąsias 8 savaites po infuzijos, buvo neutropenija (87,0 %), anemija (56,0 %), trombocitopenija (48,4 %), leukopenija (44,0 %), limfopenija (27,7 %) ir hipofosfatemija (16,3 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

3 lentelėje apibendrintos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos tyrimuose KarMMA ir CRB-401 atitinkamai 128 ir 56 pacientams, vartojusiems Abecma, skiriant 150–450 x 10⁶ CAR teigiamų T ląstelių tikslią dozę (atitinkamą CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių dozės intervalą žr. 5.1 skyriaus 4 lentelėje). Nepageidaujamos reakcijos pateiktos pagal MedDRA organų sistemų klases ir

pasireiškimo dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos svarbos mažėjimo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos Abecma vartojusiems pacientams

Organų sistemos klasė	Nepageidaujama reakcija	Visų laipsnių dažnis
Infekcijos ir infestacijos ^a	Infekcijos – bakterinės Infekcijos – virusinės Infekcijos – nepatikslingų patogenų Infekcijos – grybelinės	Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Dažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija Leukopenija Trombocitopenija Febrilinė neutropenija Limfopenija Anemija Diseminuota intravaskulinė koaguliacija	Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Citokinių išsiskyrimo sindromas Hipogamaglobulinemija Hemofagocitinė limfocitocitozė*	Labai dažnas Labai dažnas Dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipofosfatemija Hipokalemija Hiponatremija Hipokalcemija Hipalbuminemija Sumažėjęs apetitas Hipomagnezemija	Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas
Psichikos sutrikimai	Delyras ^b Nemiga	Dažnas Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Encefalopatija ^c Galvos skausmas* Svaigulys ^d Traukuliai Hemiparezė Afazija ^e Ataksija ^f Motorinių funkcijų sutrikimas ^g Drebulys	Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas
Širdies sutrikimai	Tachikardija* Prieširdžių virpėjimas*	Labai dažnas Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija Hipotenzija* ^h	Labai dažnas Labai dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys Kosulys Plaučių edema Hipoksija*	Labai dažnas Labai dažnas Dažnas Dažnas

Organų sistemos klasė	Nepageidaujama reakcija	Visų laipsnių dažnis
Virškinimo trakto sutrikimai	Vėmimas Viduriavimas Pykinimas Vidurių užkietėjimas Kraujavimas iš virškinimo trakto ⁱ	Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija Mialgija	Labai dažnas Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas* Nuovargis* ^j Astenija Edema ^k Šaltkrėtis*	Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas
Tyrimai	Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas Šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas C reaktyviojo baltymo koncentracijos padidėjimas*	Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Dažnas

* Reiškiny, apie kurį pranešta kaip apie CIS apraišką.

^a Infekcijų ir infestacijų organų sistemos klasės nepageidaujami reiškiniai sugrupuoti pagal patogeno tipą.

^b Delyras apima kludiesius, dezorientaciją, haliucinacijas.

^c Encefalopatija apima amneziją, bradifreniją, kognityvinius sutrikimus, sumišimo būseną, dėmesio sutrikimą, diskalkuliją, disgrafiją, encefalopatiją, letargiją, atminties sutrikimus, psichinės būklės pokyčius, metabolinę encefalopatiją, mieguistumą, toksinę encefalopatiją.

^d Svaigulys apima svaigulį, presinkopę, sinkopę, galvos sukimąsi.

^e Afazija apima afaziją, dizartriją.

^f Ataksija apima ataksiją, eisenos sutrikimą.

^g Motorinių funkcijų sutrikimas apima motorinių funkcijų sutrikimą, raumenų spazmus, raumenų silpnumą.

^h Hipotenzija apima hipotenziją, ortostatinę hipotenziją.

ⁱ Kraujavimas iš virškinimo trakto apima kraujavimą iš virškinimo trakto, hemoroidinį kraujavimą, melena, kraujavimą iš burnos.

^j Nuovargis apima nuovargį, bendrą negalavimą.

^k Edema apima edemą, veido edemą, generalizuotą edemą, periferinę edemą, periferinį patinimą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Citokinių išsiskyrimo sindromas

Jungtiniuose tyrimuose (KarMMA ir CRB-401) CIS pasireiškė 81,0 % pacientų, vartojusių Abecma. 3 ar aukštesnio laipsnio CIS (pagal Lee et al, 2014) pasireiškė 5,4 % pacientų, o mirtinas (5 laipsnio) CIS – 0,5 % pacientų. Laiko iki bet kokio laipsnio reiškinio atsiradimo mediana buvo 1 diena (ribos: 1–17), o CIS trukmės mediana – 5 dienos (ribos: 1–63).

Dažniausiai CIS pasireiškė karščiavimu (78,3 %), hipotenzija (32,1 %), tachikardija (25,5 %), šaltkrėčiu (23,4 %), hipoksija (16,3 %), padidėjusia C reaktyvaus baltymo koncentracija (16,3 %), galvos skausmu (14,7 %) ir nuovargiu (10,9 %). 3 ar didesnio laipsnio reiškiniai, kurie gali būti stebimo siejant su CIS, buvo prieširdžių virpėjimas, kapiliarų pralaidumo sindromas, hipotenzija, hipoksija ir HLH/MAS.

Iš 184 pacientų 45,1 % pacientų buvo skirta tocilizumabo; gydant CIS 32,6 % skirta viena dozė, o 12,5 % – daugiau nei 1 tocilizumabo dozė. Apskritai, tarp tikslinę dozę gavusių pacientų gydant CIS 15,8 % pacientų buvo skirta bent 1 kortikosteroidų dozė. Iš 92 pacientų, gavusių tikslinę 450 x 10⁶ CAR teigiamų T ląstelių dozę, gydant CIS 54,3 % pacientų skirta tocilizumabo, o 22,8 % – mažiausiai 1 kortikosteroidų dozė. Stebėjimo ir gydymo gairės pateiktos 4.4 skyriuje.

Neurologinės nepageidaujamos reakcijos

Jungtiniuose tyrimuose iš 184 pacientų, neatsižvelgiant į tyrėjo priskirtą neurologinį toksinį poveikį, dažniausios neurologinės ar psichinės nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas (28,8 %), svaigulys (15,2 %), sumišimo būseną (13,0 %), nemiga (9,8 %), nerimas (8,2 %), drebulys (8,2 %) ir mieguistumas (6,5 %). Kitos neurologinės nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios rečiau ir laikomos kliniškai svarbiomis, buvo afazija (4,3 %) ir encefalopatija (4,3 %).

Neurologinis toksinis poveikis, kurį nustatė tyrėjai (tai buvo pagrindinis su CAR T ląstelėmis susijusio neurologinio toksinio poveikio įvertinimo metodas tik tyrime KarMMa), pasireiškė 18,0 % iš 128 Abecma vartojusių pacientų, įskaitant 3 laipsnio reiškinius, pasireiškusius 3,1 % pacientų (be 4 ar 5 laipsnio reiškinį). Laiko iki pirmojo reiškinio pradžios mediana buvo 2 dienos (ribos: 1–10). Trukmės mediana buvo 3 dienos (ribos: 1–26). Apskritai 7,8 % pacientų buvo skirta mažiausiai 1 kortikosteroido dozė gydant su CAR T ląstelėmis susijusį neurologinį toksinį poveikį, tuo tarpu skiriant tikslinę 450×10^6 CAR teigiamų T ląstelių dozę, 14,8 % buvo skirta mažiausiai 1 kortikosteroidų dozė. Dažniausios tyrėjo nustatytos neurologinio toksinio poveikio apraiškos buvo sumišimo būseną (9,4 %), encefalopatija (5,5 %), afazija (4,7 %), haliucinacijos (3,1 %) ir psichinės būklės pokyčiai (3,1 %). Stebėjimo ir gydymo gairės pateiktos 4.4 skyriuje.

Febrilinė neutropenija ir infekcijos

Jungtiniuose tyrimuose infekcijų pasitaikė 71,2 % pacientų. 23,4 % pacientų pasireiškė 3 ar 4 laipsnio infekcijos. 3 ar 4 laipsnio nepatikslintų patogenų infekcijos pasireiškė 17,9 %, virusinės infekcijos – 7,1 %, bakterinės infekcijos – 3,8 % ir grybelinės infekcijos – 0,5 % pacientų. Mirtinos nepatikslintų patogenų infekcijos nustatytos 1,6 % pacientų, o 0,5 % pacientų sirgo mirtina grybeline ar virusine infekcija. Stebėjimo ir gydymo gairės pateiktos 4.4 skyriuje.

14,7 % pacientų po Abecma infuzijos nustatyta febrilinė neutropenija (3 arba 4 laipsnio). Febrilinė neutropenija gali pasireikšti kartu su CIS. Stebėjimo ir gydymo gairės pateiktos 4.4 skyriuje.

Ilgalaikė citopenija

Po limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos ir Abecma infuzijos pacientams gali tęstis ilgalaikė citopenija Jungtiniuose tyrimuose 34,8 % iš 178 pacientų, kuriems buvo 3 ar 4 laipsnio neutropenija, ir 72,7 % iš 110 pacientų, kuriems per pirmąjį mėnesį po Abecma infuzijos buvo 3 ar 4 laipsnio trombocitopenija, per pirmąjį mėnesį iki paskutinio įvertinimo šie reiškiniai nebuvo praėję. Iš 62 pacientų, kuriems per 1 mėnesį neutropenija nebuvo praėjusi, nuo 3 ar 4 laipsnio neutropenijos pasveiko 82,3 % pacientų: laiko iki pasveikimo po Abecma infuzijos mediana buvo 1,9 mėnesio. Iš 80 pacientų, per 1 mėnesį trombocitopenija nebuvo praėjusi, nuo 3 ar 4 laipsnio trombocitopenijos pasveiko 71,3 % pacientų: laiko iki pasveikimo mediana buvo 2,2 mėnesio. Stebėjimo ir gydymo gairės pateiktos 4.4 skyriuje.

Hipogamaglobulinemija

Jungtiniuose tyrimuose hipogamaglobulinemija nustatyta 19,6 % pacientų, vartojusių Abecma, laiko iki simptomų pasireiškimo mediana buvo 100 dienų (ribos: 15–326). Stebėjimo ir gydymo gairės pateiktos 4.4 skyriuje.

Imunogeniškumas

Abecma gali paskatinti antikūnų prieš-CAR gamybą. Klinikinių tyrimų metu humoralinis Abecma imunogeniškumas buvo vertinamas nustatant antikūnų prieš-CAR serume iki vaistinio preparato pavartojimą ir po jo. Jungtiniuose tyrimuose antikūnai prieš-CAR iki infuzijos buvo nustatyti 4,3 % pacientų, o po infuzijos – 50,5 % pacientų. Nėra įrodymų, kad jau esantys arba po infuzijos atsiradę anti-CAR antikūnai darytų įtaką ląstelių dauginimuisi, Abecma saugumui ar veiksmingumui.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie Abecma perdozavimą nepakanka.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – dar nepriskirta, ATC kodas – dar nepriskirtas.

Veikimo mechanizmas

Abecma yra chimerinio antigeno receptoriaus (CAR) teigiamų T ląstelių terapija, veikianti B ląstelių brendimo antigeną (angl. *B-cell maturation antigen*, BCMA), ekspresuojamą normalių ir piktybinių plazmos ląstelių paviršiuje. CAR konstruktas apima prieš BCMA scFv veikiantį antigeno specifiškumo domeną, transmembraninį domeną, CD3-zeta T ląstelių aktyvacijos domeną ir 4-1BB kostimuliacinį domeną. Antigenui specifinis Abecma aktyvinimas sukelia CAR teigiamų T ląstelių proliferaciją, citokinų sekreciją ir paskesnę citolitinį BCMA ekspresuojančių ląstelių naikinimą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

KarMMA buvo atviras vienos grupės daugiacentris tyrimas, kuriame buvo vertinamas Abecma veiksmingumas ir saugumas suaugusiems pacientams, sergantiems atsinaujinusia ir atsparia daugine mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai 3 mielomos gydymo kursus, įskaitant gydymą imunomodulatoriumi, proteasomos inhibitoriumi ir antikūnais prieš CD38, ir kuriems paskutinis gydymo režimas nebuvo veiksmingas. Pacientai, kurie sirgo CNS paveikusia mieloma, anksčiau buvo taikomas kitas į BCMA nukreiptas gydymas, patyrė alogeninių SCT arba kuriems anksčiau taikyta genų terapija ar kitų genetiškai modifikuotų T ląstelių terapija, tyrime dalyvauti negalėjo. Pacientai, kuriems anksčiau buvo CNS sutrikimų (tokių kaip traukuliai), kurių kepenų, inkstų, kaulų čiulpu, širdies ar plaučių funkcija nepakankama arba kurie gydomi imunosupresiniais vaistiniaisiais preparatais, tyrime dalyvauti negalėjo.

Tyrimą sudarė paruošiamasis gydymas (atranka, leukaferėzė ir tarpinė terapija [jei reikėjo]); gydymas (limfocitų skaičių mažinanti chemoterapija ir Abecma infuzija) ir laikotarpis po gydymo (tebesitęsiantis), kurio trukmė buvo mažiausiai 24 mėnesiai po Abecma infuzijos arba iki dokumentuoto ligos progresavimo, atsižvelgiant į tai, kas baigsis vėliau. Limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos laikotarpį sudarė vienas 3 dienų ciklofosfamido (po 300 mg/m² į veną per dieną, atliekant infuziją, 3 dienas) ir fludarabimo (po 30 mg/m² į veną per dieną, atliekant infuziją, 3 dienas) ciklas, prasidėjęs 5 dienos prieš tikslinę Abecma infuzijos dieną. Po Abecma infuzijos pacientai buvo 14 dienų hospitalizuoti, kad būtų galima stebėti ir gydyti galimą CIS ir neurologinį toksinį poveikį.

Iš 140 pacientų, kurie buvo įtraukti (t. y. kuriems buvo atlikta leukaferėzė), Abecma infuzija buvo atlikta 128 pacientams. Iš 140 pacientų tik vienam vaistinis preparatas nebuvo skirtas dėl gamybos nesėkmės. Vienuolika kitų pacientų Abecma nebuvo skirtas dėl gydytojo sprendimo (n = 3), paciento atsisakymo (n = 4), nepageidaujamų reiškinių (n = 1), progresuojančios ligos (n = 1) ar mirties (n = 2) prieš skiriant Abecma.

Tarp aferezės ir limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos buvo leista taikyti priešvėžinį gydymą ligai kontroliuoti (tarpinė terapija). Paskutinė dozė buvo paskirta likus ne mažiau kaip 14 dienų iki limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos pradžios. Iš 128 pacientų, kuriems buvo skirtas Abecma, dauguma pacientų (87,5 %) tyrėjo nuožiūra buvo skirtas priešvėžinis gydymas ligai kontroliuoti.

Klinikiniame tyrime buvo naudotos šios tikslinės dozės: 150, 300 arba 450 x 10⁶ CAR teigiamų T ląstelių per vieną infuziją. Leidžiamos dozės ribos: 150–540 x 10⁶ CAR teigiamų T ląstelių. Toliau pateiktoje 4 lentelėje parodytos klinikiniame tyrime vartotos tikslinės dozės, remiantis bendru CAR teigiamų T ląstelių skaičiumi ir atitinkama faktinės dozės riba, apibrėžta kaip CAR teigiamos gyvybingos T ląstelės.

4 lentelė. Bendra CAR teigiamų T ląstelių dozė su atitinkamomis CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių dozės ribomis (x10⁶)

Tikslinė dozė remiantis bendru CAR teigiamų T ląstelių skaičiumi, įskaitant ir gyvybingas, ir negyvybingas ląsteles (x10⁶)	CAR teigiamos gyvybingos T ląstelės (x10⁶) (min., maks.)
150	133–181
300	254–299
450	307–485

5 lentelėje apibendrintos pradinės į tyrimą įtrauktų ir vaistinių preparatą vartojusių pacientų ir ligos charakteristikos.

5 lentelė. Pradinės tyrimo populiacijos demografinės ir ligos charakteristikos

Charakteristika	Iš viso įtraukta (N = 140)	Iš viso vartojo vaistinių preparatą (N = 128)
Amžius (metai)		
Mediana (min., maks.)	60,5 (33, 78)	60,5 (33, 78)
≥65 metai, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥75 metai, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Vyriška lytis, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Rasė, n (%)		
Azijiečiai	3 (2,1)	3 (2,3)
Juodaodžiai	8 (5,7)	6 (4,7)
Baltaodžiai	113 (80,7)	103 (80,5)
Funkcinė būklė pagal ECOG skalę, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 ^a	3 (2,1)	3 (2,3)
Pacientai, sergantys ekstrameduline plazmacitoma, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Laikas nuo pradinės diagnozės (metais), mediana (min., maks.)	6 (1,0, 17,9)	6 (1,0, 17,9)
Ankstesnė kamieninių ląstelių transplantacija, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Didelė pradinė citogenetinė rizika^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Patikslinta ISS stadija per pradinį įvertinimą (išvestinė)^d, n (%)		
I stadija	14 (10,0)	14 (10,9)
II stadija	97 (69,3)	90 (70,3)
III stadija	26 (18,6)	21 (16,4)

Nežinoma	3 (2,1)	3 (2,3)
Ankstesnių mielomos gydymo kursų skaičius^e, mediana (min., maks.)	6 (3, 17)	6 (3, 16)
Trigubai atspari^f, n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Kreatinino klirensas (ml/min.), n (%)		
<30	3 (2,1)	1 (0,8)
Nuo 30 iki <45	9 (6,4)	8 (6,3)
Nuo 45 iki <60	13 (9,3)	10 (7,8)
Nuo 60 iki <80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥80	77 (55,0)	73 (57,0)

maks. = didžiausia vertė; min. = mažiausia vertė

^a Atrankos metu tikrinant tinkamumą šių pacientų ECOG rodiklis buvo <2, tačiau per pradinį vertinimą, prieš pradėdant limfocitų skaičių mažinančią chemoterapiją, ECOG rodiklis pablogėjo iki ≥2.

^b Pradinė citogenetinė anomalija buvo pagrįsta pradiniais citogenetiniais centrinės laboratorijos duomenimis, jei jie buvo. Jei centrinės laboratorijos duomenų nebuvo arba jie nebuvo žinomi, buvo naudojami prieš atranką gauti citogenetiniai duomenys.

^c Didelė rizika apibrėžiama kaip delecija 17p chromosomoje (del[17p]), translokacija, apimanti 4 ir 14 chromosomas (t[4;14]), arba translokacija, apimanti 14 ir 16 chromosomas (t[14;16]).

^d Patikslinta ISS buvo išvesta naudojant pradinę ISS stadiją, citogeninę anomaliją ir laktatdehidrogenazės koncentraciją serume.

^e Indukcija su hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija arba be jos ir su palaikomuoju gydymu arba be jo laikoma vienu gydymo kursu.

^f Trigubai atspari apibūdinama kaip atspari imunomoduliatoriui, proteasomos inhibitoriui ir antikūnams prieš CD38.

Laiko nuo leukaferezės iki vaistinio preparato prieinamumo mediana buvo 32 dienos (ribos: 24–55 dienos), o laiko nuo leukaferezės iki infuzijos mediana – 40 dienų (ribos: 33–79 dienos). Faktinės dozės, skirtos naudojant visas klinikiniame tyrime naudotas tikslines dozes, mediana buvo 315.3×10^6 CAR teigiamų T ląstelių (ribos: 150,5–518,4).

Veiksmingumas buvo vertinamas pagal nepriklausomo peržiūros komiteto nustatytus rodiklius: bendrą atsako dažnį (BAD), visiško atsako (VA) dažnį ir atsako trukmę (AT). Tarp kitų veiksmingumo vertinamųjų baigčių buvo minimalūs liekamieji ligos reiškiniai (MLLR), nustatomi naudojant naujos kartos sekoskaitą (NKS).

Klinikiniame tyrime naudotų tikslinių dozių (150 – 450×10^6 CAR teigiamų T ląstelių) veiksmingumo rezultatai pateikti 6 lentelėje. Visų Abecma gydytų pacientų tolesnio stebėjimo mediana buvo 19,9 mėnesio.

6 lentelė. Veiksmingumo santrauka remiantis tyrimu KarMMA

	Įtrauktieji ^a (N = 140)	Vaistinį preparatą vartojusiųjų populiacija Tikslinė Abecma dozė (CAR teigiamų T ląstelių)			
		150×10^6 ^b (N = 4)	300×10^6 (N = 70)	450×10^6 (N = 54)	Iš viso 150 – 450×10^6 (N = 128)
Bendras atsako dažnis (gVA+VA+LGDA+DA), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
95 % PI ^c	59,4, 74,9	6,8, 93,2	56,4, 79,1	68,6, 90,7	65,8, 81,1
VA arba geriau, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
95 % PI ^c	22,4, 37,6	0,6, 80,6	18,4, 40,6	25,9, 53,1	24,7, 40,9
LGDA arba geriau, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
95 % PI ^c	40,3, 56,9	6,8, 93,2	32,4, 56,7	50,6, 77,3	44,5, 61,8

	Įtrauktieji ^a (N = 140)	Vaistinių preparatą vartojusiųjų populiacija Tikslinė Abecma dozė (CAR teigiamų T ląstelių)			
		150 x 10 ^{6b} (N = 4)	300 x 10 ⁶ (N = 70)	450 x 10 ⁶ (N = 54)	Iš viso 150–450 x 10 ⁶ (N = 128)
Neigiamas MLLR rodiklis^d ir ≥ VA					
Remiantis gydytais pacientais	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
95 % PI	–	0,6, 80,6	14,8, 36,0	15,0, 39,7	17,8, 33,4
Laikas iki atsako, n	94	2	48	44	94
Mediana (mėnesiais)	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
Atsako trukmė (DA ar geriau)^e, n	94	2	48	44	94
Mediana (mėnesiais)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
95 % PI	8,0, 11,4	2,8, 28,8	5,4, 11,0	10,3, 17,0	8,0, 11,4

CAR = chimerinis antigeno receptorių; PI = pasikliautinis intervalas; VA = visiškasis atsakas; MLLR = minimalūs liekamieji ligos reiškiniai; NĮ = neįvertinama; DA = dalinis atsakas; gVA = griežtas visiškasis atsakas; LGDA = labai geras dalinis atsakas.

^a Visi pacientai, kuriems atlikta leukaferėzė.

^b 150 x 10⁶ CAR teigiamų T ląstelių dozė neįeina į patvirtintas dozės ribas.

^c Rodikliams „Iš viso (vaistinių preparatą vartojusiųjų populiacija“ ir „Įtrauktųjų populiacija“): Wald PI; individualiems tikslinės dozės lygiams: Clopper-Pearson tikslus PI.

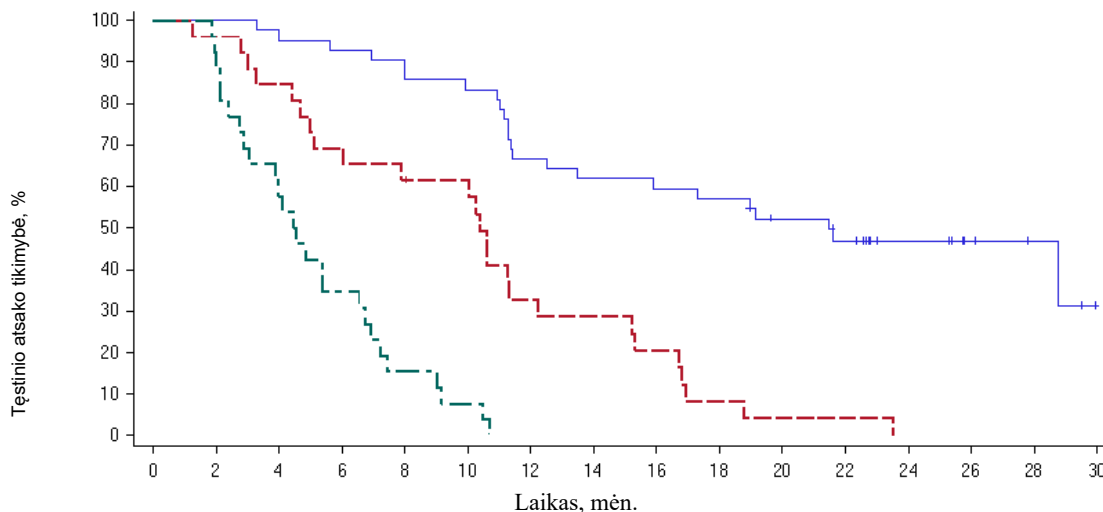
^d Remiantis 10⁻⁵ riba, naudojant naujos kartos sekoskaitos tyrimą. MLLR neigiamumo procentinės dalies 95 % PI naudokite Clopper-Pearson tikslų PI individualiems tikslinės dozės lygiams ir vaistinių preparatą vartojusiųjų populiacijai.

^e Mediana ir 95 % PI yra pagrįsti Kaplan-Meier metodu.

Pastaba: tikslinė dozė yra 450 x 10⁶ CAR teigiamų T ląstelių, ribos: 150–540 x 10⁶ CAR teigiamų T ląstelių. 150 x 10⁶ CAR teigiamų T ląstelių dozė neįeina į patvirtintas dozės ribas.

Kaplan-Meier atsako trukmės kreivė pagal geriausią bendrą atsaką pavaizduota 1 pav.

1 pav. Kaplan-Meier atsako trukmės kreivė, paremta nepriklausomo atsako komiteto peržiūra pagal IMWG kriterijus – pagal geriausią bendrą atsaką (Abecma vartojusiųjų populiacija)



VA ar geriau	42	42	40	39	36	35	28	26	25	24	20	17	10	6	3	0
LGDA	26	25	22	18	16	15	8	7	5	2	1	1	0	0	0	0
DA	26	23	15	9	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

— VA ar geriau: tiriamieji: 42; reiškiniai: 23; mediana: 21,45 (95 % PI: 12,52; NĮ)

- - - LGDA: tiriamieji: 26; reiškiniai: 25; mediana: 10,38 (95 % PI: 5,09; 12,22)

- - - DA: tiriamieji: 26; reiškiniai: 26; mediana: 4,50 (95 % PI: 2,86; 6,54)

PI= pasikliautinis intervalas; IMWG = International Myeloma Working Group (Tarptautinė mielomos darbo grupė); NĮ = neįvertinama. Du pacientai, vartoję 150×10^6 CAR teigiamų T ląstelių dozę, kuri neįeina į patvirtintas dozės ribas, įtraukti į 1 pav.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Atliekant Abecma klinikinį tyrimą, 48 (34,3 %) pacientai tyrime KarMMA buvo 65 metų ar vyresni, o 5 (3,6 %) – 75 metų ar vyresni (žr. 5 lentelę). Kliniškai reikšmingų Abecma saugumo ar veiksmingumo skirtumų tarp šių pacientų ir jaunesnių nei 65 metų pacientų nepastebėta.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Abecma tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant subrendusių B ląstelių neoplazmas (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po Abecma infuzijos CAR teigiamos T ląstelės dauginasi ir jų skaičius greitai didėja pagal daugialypį logaritmą, po to jų skaičius biekspontentiškai sumažėja. Maksimalios ekspansijos periferiniame kraujyje laiko (T_{max}) mediana – 11 dienų po infuzijos.

Abecma periferiniame kraujyje gali išlikti iki 1 metų po infuzijos.

Abecma transgeno koncentracija buvo teigiamai susijusi su objektyviu naviko atsaku (daliniu ar geresniu atsaku). Vidutinė pacientų, kuriems pasireiškė atsakas (N = 93), C_{max} buvo maždaug 4,5 karto didesnė, palyginti su atitinkamomis pacientų, kuriems atsakas nepasireiškė (N = 34), vertėmis. Vidutinis pacientų, kuriems pasireiškė atsakas (N = 93), $AUC_{0-28 d.}$ buvo maždaug 5,5 karto didesnis nei pacientų, kuriems atsakas nepasireiškė (N = 32).

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų ir kepenų funkcija

Abecma tyrimų su pacientais, turinčiais kepenų ir inkstų funkcijos sutrikimų, neatlikta.

Amžiaus, svorio, lyties ar rasės poveikis

Amžius (ribos: nuo 33 iki 78 metų) neturėjo įtakos Abecma ekspansijos parametrams. Abecma farmakokinetika jaunesniems nei 18 metų pacientams nebuvo vertinta.

Mažesnio kūno svorio pacientų organizme ląstelių ekspansija buvo didesnė. Dėl didelio farmakokinetinio ląstelių ekspansijos kintamumo manoma, kad bendras svorio poveikis Abecma ekspansijos parametrams nėra kliniškai reikšmingas.

Lytis neturėjo įtakos Abecma ekspansijos parametrams.

Rasė ir etninė kilmė neturėjo reikšmingos įtakos Abecma ekspansijos parametrams.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Abecma sudaro inžineriniu būdu apdorotos žmogaus T ląstelės, todėl tipingų *in vitro* tyrimų, *ex vivo* modelių arba *in vivo* modelių, kuriuos pritaikius būtų galima tiksliai apibūdinti toksikologines iš žmogaus organizmo gauto vaistinio preparato savybes, nėra. Taigi tradicinių toksikologinių tyrimų, taikomų kuriant vaistinį preparatą, neatlikta.

Genotoksiškumo ir kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

In vitro augimo tyrimai su sveikais donorais ir pacientais neparodė transformacijos ir (arba) imortalizacijos bei preferencinės integracijos šalia dominančių genų Abecma T ląstelėse.

Atsižvelgiant į vaistinio preparato pobūdį, ikiklinikinių tyrimų, kuriais būtų įvertintas poveikis vaisingumui, reprodukciniams savybėms ir vystymuisi, neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

„CryoStor“ CS10

Natrio chloridas

Natrio gliukonatas

Natrio acetatas trihidratas

Kalio chloridas

Magnio chloridas

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Abecma išlieka stabilus 1 metus laikant skysto azoto garuose (≤ -130 °C).

Kiekvieną maišelį reikia sulašinti per 1 valandą nuo atšildymo pradžios. Atšildžius ketinamą infuzuoti vaistinio preparato tūrį reikia laikyti kambario temperatūroje (20–25 °C).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ir transportuoti užšaldytą skysto azoto garuose (≤ -130 °C) ir laikyti užšaldytą, kol pacientas bus paruoštas gydymui, kad būtų užtikrinta, jog pacientui bus galima sulašinti gyvybingas gyvasias autologines ląsteles. Atšildžius vaistinio preparato NEGALIMA pakartotinai užšaldyti.

Atšildyto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Etileno vinilacetato kriokonservavimo maišelis (-iai) su sandariai prijungtu vamzdeliu, kuriame (-iuose) yra 10-30 ml (50 ml maišelyje), 30-70 ml (250 ml maišelyje) arba 55-100 ml (500 ml maišelyje) ląstelių dispersijos.

Kiekvienas kriokonservavimo maišelis atskirai supakuotas metalinėje kasetėje.

Vieną individualaus gydymo kursą sudaro vienas ar daugiau to paties dydžio ir užpildymo tūrio infuzinių maišelių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Gydymo centre Abecma reikia gabenti uždaroje, nuo sudužimo ir nuo prasisunkimo apsaugotose talpyklėse.

Šiame vaistiniame preparate yra žmogaus kraujo ląstelių. Abecma tvarkantys sveikatos priežiūros specialistai turi imtis atitinkamų atsargumo priemonių (mūvėti pirštines ir naudoti akinius), kad išvengtų galimo infekcinių ligų perdavimo.

Paruošimas prieš vartojimą

Prieš Abecma vartojimą reikia patvirtinti, kad paciento tapatybė atitinka paciento tapatybės informaciją, pateiktą ant Abecma kasetės (-čių), infuzinio maišelio (-ių) ir leidimo infuzijai pažymėjimo (RfIC). Jei informacija, nurodyta paciento duomenų etiketėje, neatitinka ketinamo gydyti paciento duomenų, Abecma infuzinio maišelio negalima išimti iš kasetės. Jei yra etikečių ir paciento tapatybės duomenų neatitikimų, reikia nedelsiant kreiptis į bendrovę.

Jei gydymui gautas daugiau nei vienas infuzinis maišelis, kiekvieną infuzinį maišelį atšildykite po vieną. Būtina koordinuoti Abecma atšildymo ir infuzijos laikus. Infuzijos pradžios laiką reikia iš anksto patvirtinti ir pakoreguoti atsižvelgiant į atšildymą taip, kad paruošus pacientą būtų galima infuzuoti Abecma.

Atšildymas

- Prieš atšildydami išimkite Abecma infuzinį maišelį iš kasetės ir patikrinkite, ar infuziniame maišelyje nėra talpyklės vientisumo pažeidimų: įplyšimų ar įtrūkimų. Jei atrodo, kad infuzinis maišelis yra pažeistas arba prateka, jo negalima infuzuoti ir reikia sunaikinti laikantis vietinių žmogaus atliekų tvarkymo reikalavimų.
- Infuzinį maišelį įdėkite į kitą sterilų maišelį.
- Abecma atšildykite maždaug 37 °C temperatūroje naudodami patvirtintą atšildymo prietaisą arba vandens vonelę, kol infuziniame maišelyje nebus matomo ledo. Maišelio turinį atsargiai išmaišykite, kad išsisklaidytų ląstelinės medžiagos gumulėliai. Jei liko matomų ląstelių

gumulėlių, maišelio turinį atsargiai maišykite toliau. Atsargiai maišant ranka, smulkūs ląstelinės medžiagos gumulėliai turi išsisklaidyti. Prieš infuziją Abecma negalima praplauti, centrifuguoti ir (arba) resuspenduoti naujoje terpėje.

Abecma vartojimas

- Prieš infuziją užpildykite infuzijos sistemos lašinę 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.
- Abecma sulašinkite per 1 val. nuo atšildymo pradžios taip greitai, kaip pacientas toleruoja, veikiant sunkio jėgai.
- Kai bus sulašintas visas infuzinio maišelio turinys, lašinę tuo pačiu infuzijos greičiu praplaukite 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, kad būtų užtikrinta, jog suvartotas visas vaistinis preparatas.
- Laikykitės tos pačios tvarkos su kitais infuziniais maišeliais, skirtais pacientui, kurio tapatybė nustatyta.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visas medžiagas, kurios lietsi su Abecma (kietos ir skystos atliekos), reikia tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiančias atliekas, laikantis vietinių žmogaus atliekų tvarkymo reikalavimų.

Atsitiktinis poveikis

Atsitiktinio poveikio atveju reikia laikytis vietinių žmogaus atliekų tvarkymo reikalavimų. Darbo paviršiai ir medžiagos, kurios galėjo liestis su Abecma, turi būti nukenksmintos tinkama dezinfekcijos priemone.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1539/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2021 m. Rugpjūtis 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

MMMM m. {mėnesio} mėn.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI
POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS
REGISTRACIJOS ATVEJU**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Pagrindiniai elementai:

Tocilizumabo prieinamumas ir įstaigos kvalifikacija pagal kontroliuojamo platinimo programą

Registruotojas užtikrins, kad ligoninės ir su jomis susiję gydymo centrai, kuriuose skiriamas Abecma, būtų kvalifikuoti pagal sutartą kontroliuojamo platinimo programą:

- užtikrinant, kad prieš Abecma infuziją gydymo centre kiekvienam pacientui būtų nedelsiant prieinama viena tocilizumabo dozė. Gydymo centras privalo užsitikrinti galimybę 8 valandų laikotarpiu po kiekvienos ankstesnės dozės gauti papildomą tocilizumabo dozę. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra dėl trūkumo, nurodyto Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašė, reikia užtikrinti, kad gydymo centre turi būti prieinamos tinkamos alternatyvios tocilizumabui CIS gydymo priemonės;
- užtikrinant, kad paciento gydyme dalyvaujantys sveikatos priežiūros specialistai (SPS) užbaigė mokomąją programą.

Mokomoji programa

Prieš pradėdamas Abecma tiekimą kiekvienoje šalyje narėje, registruotojas turi suderinti mokomosios medžiagos turinį ir formą su nacionaline kompetentingąja tarnyba.

Sveikatos priežiūros specialistų mokomoji programa

Visi Abecma galintys išrašyti, išduoti ir skirti sveikatos priežiūros specialistai turi gauti sveikatos priežiūros specialistams skirtą vadovą, kuriame bus informacija apie:

- CIS ir sunkių neurologinių nepageidaujamų reakcijų identifikavimą;
- CIS ir sunkių neurologinių nepageidaujamų reakcijų gydymą;
- tinkamą CIS ir sunkių neurologinių nepageidaujamų reakcijų stebėjimą;
- visos susijusios informacijos teikimą pacientams;
- užtikrinimą, kad prieš Abecma infuziją gydymo centre kiekvienam pacientui būtų nedelsiant prieinama viena tocilizumabo dozė. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra dėl trūkumo, nurodyto Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašė, užtikrinkite, kad gydymo centre turi būti prieinamos tinkamos alternatyvios tocilizumabui CIS gydymo priemonės. Gydymo centras privalo užsitikrinti galimybę 8 valandų laikotarpiu po kiekvienos ankstesnės dozės gauti papildomą tocilizumabo dozę;
- kontaktinius duomenis dėl naviko mėginių tyrimų, atsiradus T ląstelių kilmės antrinei piktybinei ligai;
- informacijos apie ilgalaikį saugos ir veiksmingumo tolesnio stebėjimo tyrimą teikimą ir prisidėjimo prie tokio tyrimo svarbą;
- užtikrinimą, kad apie nepageidaujamas reakcijas būtų deramai ir tinkamai pranešama;
- užtikrinimą, kad būtų pateiktos išsamios instrukcijos apie atšildymo procedūrą.

Paciento mokomoji programa

Visiems Abecma gydomiems pacientams bus pateikiama paciento kortelė, kurioje bus ši pagrindinė informacija:

- CIS ir sunkių neurologinių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su Abecma, riziką;
- būtinybę nedelsiant pranešti apie įtariamo CIS ir neurologinio toksinio poveikio simptomus savo gydančiajam gydytojui;
- būtinybę ne trumpiau kaip 4 savaites po Abecma infuzijos likti netoli vietos, kurioje jam buvo paskirtas Abecma;
- būtinybę nuolat su savimi turėti paciento kortelę;
- priminimas pacientams parodyti paciento kortelę visiems sveikatos priežiūros specialistams, taip pat skubiosios pagalbos sąlygomis, ir pranešimas sveikatos priežiūros specialistams, kad pacientas vartoja Abecma;
- laukai, kuriuose reikia įrašyti vaistą skiriančio asmens kontaktinius duomenis ir serijos numerį.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Siekiant toliau apibūdinti ilgalaikį Abecma veiksmingumą ir saugumą suaugusiems pacientams, sergantiems atsinaujinusia ir atsparia daugine mieloma, kuriems buvo taikyti mažiausiai trys ankstesni gydymo kursai, įskaitant gydymą imunomodulatoriumi, proteasomos inhibitoriumi ir antikūnais prieš CD384444, bei kuriems nustatytas ligos progresavimas paskutinio gydymo metu, registruotojas turi atlikti prospektyvinį tyrimą ir pateikti jo rezultatus, remiantis registro duomenimis, pagal suderintą protokolą.	Tarpinės ataskaitos, kurias reikia pateikti pagal RVP. Galutinė ataskaita: 2043 m. 1 ketvirtis

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14a straipsnio 4 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant patvirtinti Abecma veiksmingumą ir saugumą suaugusiems pacientams, sergantiems atsinaujinusia ir atsparia daugine mieloma, kuriems buvo taikyti mažiausiai trys ankstesni gydymo kursai, registruotojas turi pateikti 3 fazės tyrimo KarMMa-3 (MM-003), kurio metu Abecma veiksmingumas ir saugumas buvo lyginamas su standartiniais gydymo režimais tiriamiesiems, sergantiems atsinaujinusia ir atsparia daugine mieloma, rezultatus.	2024 m. sausio mėn.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ TALPYKLĖ (KASETĖ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Abecma 260–500 x 10⁶ ląstelių infuzinė dispersija
idekabtagenas vikleucas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Autologinės žmogaus T ląstelės, genetiškai modifikuotos *ex vivo* naudojant lentiviruso vektorių, koduojantį chimerinį antigeno receptorių (CAR), atpažįstantį BCMA.
Sudėtyje yra 260–500 x 10⁶ CAR+ gyvybingų T ląstelių.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: „CryoStor“ CS10, natrio chlorido, natrio gliukonato, natrio acetato trihidrato, kalio chlorido, magnio chlorido, injekcinio vandens. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija
10-30 ml maišelyje
30-70 ml maišelyje
55-100 ml maišelyje

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Nešvitinti.
Leisti į veną.
Atšildydami atsargiai išmaišykite maišelio turinį.
NENAUDOKITE leukocitus sulaikančio filtro.
STOP – patvirtinkite paciento tapatybę.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik autologiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti užšaldytą skysto azoto garuose (≤ -130 °C).
Neatšildyti vaisto iki vartojimo .
Neužšaldyti pakartotinai.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų žmogaus kraujo ląstelių.
Tvarkant nesuvartotą vaistą ar atliekas, reikia laikytis vietinių žmogaus medžiagų atliekų tvarkymo reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1539/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI**SEC:**

Vardas:

Pavardė:

Paciento gimimo data:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lot:

Maišelio ID:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

INFUZINIS MAIŠELIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Abecma 260–500 x 10⁶ ląstelių infuzinė dispersija
idekabtagenas vikleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Autologinės žmogaus T ląstelės, genetiškai modifikuotos *ex vivo* naudojant lentiviruso vektorių, koduojantį chimerinį antigeno receptorių (CAR), atpažįstantį BCMA.
Sudėtyje yra 260–500 x 10⁶ CAR+ gyvybingų T ląstelių

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: „CryoStor“ CS10, natrio chlorido, natrio gliukonato, natrio acetato trihidrato, kalio chlorido, magnio chlorido, injekcinio vandens. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija
10-30 ml maišelyje
30-70 ml maišelyje
55-100 ml maišelyje

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Nešvitinti.
Leisti į veną.
Atšildydami atsargiai išmaišykite maišelio turinį.
NENAUDOKITE leukocitus sulaikančio filtro.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik autologiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti užšaldytą skysto azoto garuose (≤ -130 °C).
Neatšildyti vaisto iki vartojimo.
Neužšaldyti pakartotinai.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų žmogaus kraujo ląstelių.
Tvarkant nesuvartotą vaistą ar atliekas, reikia laikytis vietinių žmogaus medžiagų atliekų tvarkymo reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1539/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Vardas:
Pavardė:
Paciento gimimo data:
Aph ID/DIN:
JOIN:
Lot:
Maišelio ID:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

INFORMACIJA ANT LEIDIMO INFUZIJAI PAŽYMĖJIMO (RfIC), PRIDEDAMO PRIE KIEKVIENOS VIENAM PACIENTUI SKIRTOS SIUNTOS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Abecma 260-500 x 10⁶ ląstelių infuzinė dispersija
idekabtagenas vikleucas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Autologinės žmogaus T ląstelės, genetiškai modifikuotos *ex vivo* naudojant lentiviruso vektorių, koduojantį chimerinį antigeno receptorių (CAR), atpažįstantį BCMA.

3. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI) IR VAISTINIO PREPARATO DOZĖ

Infuzijai skirto maišelio ID	Faktinis užpildymo tūris (ml)*	CAR+ gyvybingų T ląstelių skaičius maišelyje
Maišelio ID:		
Maišelio ID: <input type="checkbox"/> Duom. nebūtini		
Maišelio ID: <input type="checkbox"/> Duom. nebūtini		
Maišelio ID: <input type="checkbox"/> Duom. nebūtini		
Maišelio ID: <input type="checkbox"/> Duom. nebūtini		
Maišelio ID: <input type="checkbox"/> Duom. nebūtini		
Maišelio ID: <input type="checkbox"/> Duom. nebūtini		
Maišelio ID: <input type="checkbox"/> Duom. nebūtini		
Bendras infuzijai skirtų maišelių skaičius	Bendras dozės tūris	Dozė (CAR+ gyvybingų T ląstelių skaičius)

*Faktinis tūris yra vaistiniu preparatu užpildomas tūris kiekviename maišelyje, jis gali būti ne toks pats kaip tikslinis tūris, nurodytas ant vaistinio preparato maišelio.

4. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

5. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

IŠSAUGOKITE ŠĮ DOKUMENTĄ IR PASIRUOŠKITE, KAD JIS BŪTŲ PASIEKIAMAS ABECMA INFUZIJOS METU.

Tik autologiniam vartojimui.

6. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Duomenys nebūtini.

7. TINKAMUMO LAIKAS IR KITA PARTIJOS INFORMACIJA

Vaistinio preparato ir dozės informacija

Gamintojas:	
Pagaminimo data:	
Tinka iki:	
Ląstelių gyvybingumo procentinė dalis:	

8. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų žmogaus kraujo ląstelių. Tvarkant nesuvartotą vaistą ar atliekas, reikia laikytis vietinių žmogaus medžiagų atliekų tvarkymo reikalavimų.

9. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Paciento informacija

Vardas:		Pavardė:	
Gimimo data:		Serijos numeris:	
JOIN:		Šalis:	
APH ID/DIN:			
SEC:			

10. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

11. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1539/001

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Abecma 260–500 x 10⁶ ląstelių infuzinė dispersija idekabtagenas vikleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jūsų gydytojas Jums duos Įspėjamąją paciento kortelę. Atidžiai perskaitykite ir vadovaukitės joje pateiktomis instrukcijomis.
- Visuomet parodykite Įspėjamąją paciento kortelę gydytojui arba slaugytojui, kai pas juos apsilankote arba jei atvykstate į ligoninę.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Abecma ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Abecma
3. Kaip skiriamas Abecma
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Abecma
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Abecma ir kam jis vartojamas

Kas yra Abecma

Abecma yra tam tikros rūšies vaistas, vadinamas genetiškai modifikuotų ląstelių terapija. Veiklioji vaisto medžiaga yra idekabtagenas vikleucelas, pagamintas iš Jūsų pačių baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų T ląstelėmis.

Kam Abecma vartojamas

Abecma vartojamas suaugusiųjų, sergančių daugine mieloma, kuri yra kaulų čiulpų vėžys, gydymui. Jis skiriamas, kai ankstesni Jūsų vėžio gydymo būdai neveikė arba vėžys atsinaujino.

Kaip Abecma veikia

Baltosios kraujo ląstelės paaimamos iš Jūsų kraujo ir yra genetiškai modifikuojamos, kad jas galima būtų nukreipti į mielomos ląsteles Jūsų organizme.

Po Abecma infuzijos į kraują modifikuotos baltosios kraujo ląstelės sunaikins mielomos ląsteles.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Abecma

Jums negalima skirti Abecma

- jeigu yra alergija bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jei manote, kad esate alergiški, kreipkitės patarimo į gydytoją;
- jeigu yra alergija bet kuriai vaistui, kurių Jums bus skiriama limfocitų skaičių mažinančiai chemoterapijai, kuri naudojama Jūsų organizmui paruošti gydymui Abecma, pagalbinei medžiagai.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš Jums skiriant Abecma pasakykite gydytojui, jeigu:

- turite plaučių ar širdies sutrikimų;
- Jūsų kraujospūdis žemas;
- per pastaruosius 4 mėnesius Jums atlikta kamieninių ląstelių transplantacija;
- pasireiškia transplantato prieš šeiminingą ligos požymių ir simptomų. Tai būna persodintoms ląstelėms puolant Jūsų organizmą, kas sukelia tokius simptomus kaip išbėrimas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir kraujingos išmatos;
- sergate infekcine liga. Infekcija bus išgydyta prieš Jums skiriant Abecma;
- pastebite, kad vėžio simptomai sunkėja. Sergant mieloma, tai gali būti karščiavimas, silpnumo pojūtis, kaulų skausmas, nepaaiškinamas svorio mažėjimas;
- sirgote citomegaloviruso (CMV) infekcija, hepatito B ar C arba žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija;
- buvote paskiepyti per pastarąsias 6 savaites arba planuojate pasiskiepyti per ateinančius kelis mėnesius.

Jei bet kuri iš pirmiau nurodytų būklių Jums tinka (arba dėl to abejojate), tai prieš Jums skiriant Abecma pasitarkite su gydytoju.

Tyrimai ir patikrinimai

Prieš Jums skiriant Abecma gydytojas ims šiu priemonių:

- Patikrins Jūsų plaučius, širdį ir kraujospūdį.
- Ištirs dėl infekcijos požymių; bet kurią infekciją reikia išgydyti prieš skiriant Abecma.
- Patikrins, ar nepasunkėjo vėžys.
- Patikrins, ar nesergate CMV infekcija, hepatito B, hepatito C arba ŽIV infekcija.

Po Abecma skyrimo

- Pasitaiko sunkus šalutinis poveikis, apie kurį reikia nedelsiant pasakyti gydytojui ar slaugytojui ir dėl kurio gali tekti skubiai kreiptis į gydytoją. Žr. 4 skyrių „Sunkus šalutinis poveikis“.
- Gydytojas reguliariai atliks kraujo tyrimus, nes gali sumažėti kraujo ląstelių skaičius.
- Mažiausiai 4 savaites būkite netoli gydymo centro, kuriame Jums buvo sulašintas Abecma. Žr. 3 ir 4 skyrius.
- Neaukokite kraujo, organų, audinių arba ląstelių transplantacijai.

Vaikams ir paaugliams

Abecma negalima skirti vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų.

Kiti vaistai ir Abecma

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant nereceptinius vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Imuninę sistemą veikiančys vaistai

Prieš Jums skiriant Abecma, pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jei vartojate bet kokių vaistų, kurie silpnina Jūsų imuninę sistemą, tokių kaip kortikosteroidai. Tai būtina, nes šie vaistai gali trukdyti Abecma veikimui.

Informacija apie vaistus, kurių Jums bus skiriama prieš sulašinant Abecma, pateikta 3 skyriuje.

Skiepijimas

Jums negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis, vadinamomis gyvosiomis:

- 6 savaites prieš Jums skiriamą trumpą chemoterapijos kursą (vadinamą limfocitų skaičių mažinančia chemoterapija), skirtą paruošti Jūsų organizmą Abecma ląstelėms;
- Abecma gydymo metu;
- po gydymo, imuninės sistemos atsistatymo laikotarpiu.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums būtina atlikti bet kokį skiepijimą.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. To reikia tam, kad Abecma poveikis nėščiosioms arba žindyvėms nežinomas ir vaistas gali pakenkti negimusiam arba žindomam vaikui.

- Jei po gydymo Abecma pastojote arba manote, kad galbūt pastojote, nedelsdama pasitarkite su gydytoju.
- Prieš pradėdant gydymą Jums atliks nėštumo testą. Abecma galima skirti, tik jeigu testo rezultatai rodo, kad nesate nėščia.

Pasitarkite dėl nėštumo su gydytoju, jeigu Jums buvo skirtas Abecma.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų bei nedalyvaukite budrumo reikalaujančioje veikloje mažiausiai 8 savaites po gydymo arba kol gydytojas pasakys, kad visiškai pasveikote. Abecma gali sukelti mieguistumą arba sukelti sumišimą ar priepuolius (traukulius).

Abecma sudėtyje yra natrio, kalio ir dimetilsulfoksido (DMSO)

Šio vaisto dozėje yra iki 752 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 37,6 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

Šioje vaisto dozėje yra iki 274 mg kalio. Būtina atsižvelgti, jei sutrikusi inkstų funkcija arba kontroliuojamas kalio kiekis maiste.

Jeigu anksčiau nesate vartoję DMSO, pirmąsias infuzijos minutes Jus reikės atidžiai stebėti.

3. Kaip skiriamas Abecma

Kraujo davimas Abecma pagaminti iš Jūsų baltųjų kraujo ląstelių

- Gydytojas paims šiek tiek Jūsų kraujo vamzdeliu (kateteriu), įvestu į veną. Iš kraujo bus išskirtos tam tikros baltosios kraujo ląstelės, o likęs kraujas bus grąžintas į Jūsų organizmą. Tai vadinama leukafereze ir gali trukti 3–6 valandas. Šį procesą gali tekti kartoti.
- Jūsų baltąsias kraujo ląsteles užšaldys ir išsiųs Abecma gaminti.

Prieš Abecma skiriami kiti vaistai

- Kelios dienos prieš Jums skiriant Abecma, Jums bus atliktas trumpas chemoterapijos kursas. Tai reikalinga norint pašalinti esamas baltąsias kraujo ląsteles.
- Prieš pat lašinant Abecma Jums bus paskirta paracetamolio ir antihistamininio vaisto. Jie skirti sumažinti reakcijų į infuziją ir karščiavimo pavojų.

Kaip skiriamas Abecma

- Gydytojas įsitikins, kad Abecma paruoštas iš Jūsų kraujo, patikrindamas, ar paciento tapatybės informacija vaisto etiketėje sutampa su Jūsų duomenimis.
- Abecma skiriamas atliekant infuziją (sulašinant) per vamzdelį į veną.

Po Abecma skyrimo

- Mažiausiai 4 savaites būkite netoli gydymo centro, kuriame Jums buvo sulašintas Abecma.
- Gali būti, kad mažiausiai 10 dienų būsite kasdien stebimi gydymo centre siekiant patikrinti, ar gydymas veikia, ir suteikti pagalbą, jeigu patirtumėte bet koki šalutinį poveikį. Žr. 2 ir 4 skyrius.
- Neaukokite kraujo, organų, audinių arba ląstelių transplantacijai.

Praleidus vizitą

Kuo greičiau paskambinkite gydytojui ar į gydymo centrą ir susitarkite dėl kito vizito.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Jei po Abecma skyrimo Jums pasireiškė bet kuris toliau išvardytas šalutinis poveikis, skubiai kreipkitės į gydytoją. Paprastai tai pasireiškia per pirmąsias 8 savaites po infuzijos, tačiau gali atsirasti ir vėliau:

- karščiavimas, šaltkrėtis, pasunkėjęs kvėpavimas, svaigulys ar galvos sukimasis, pykinimas, galvos skausmas, greitas širdies plakimas, žemas kraujospūdis ar nuovargis, nes tai gali būti sunkios ir galimai mirtinos būklės – citokinų išsiskyrimo sindromo arba CIS – simptomai;
- sumišimas, atminties sutrikimas, sunkumas kalbėti ar sulėtėjęs kalbėjimas, sunkumas suprasti kalbą, pusiausvyros ar koordinacijos praradimas, dezorientacija, sumažėjęs budrumas (sumažėjęs sąmoningumas) ar per didelis mieguistumas, sąmonės netekimas, kliesdėsiai, priepuoliai (traukuliai), drebulys ar silpnumas su gebėjimo judėti vienoje kūno pusėje praradimu;
- bet kokie infekcijos požymiai, kurie gali būti karščiavimas, šaltkrėtis ar drebulys, kosulys, dusulys, greitas kvėpavimas ir greitas pulsas;
- labai didelis nuovargis ar silpnumas arba dusulys, kurie gali būti mažo raudonųjų kraujo kūnelių kiekio (anemijos) požymiai;
- lengviau be priežasties pradėdote kraujuoti arba atsiranda mėlynės, įskaitant kraujavimą iš nosies arba kraujavimą iš burnos ar žarnyno – tai gali būti mažo trombocitų skaičiaus kraujyje požymis.

Jeigu pasireiškė bet kuris šis šalutinis poveikis, nedelsdami praneškite gydytojui, kadangi Jums gali reikėti skubaus gydymo.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Labai dažnas: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- energijos trūkumas;
- aukštas kraujospūdis;
- apetito sumažėjimas;
- vidurių užkietėjimas;
- sutinusios čiurnos, rankos, kojos ir veidas;
- sąnarių skausmas;
- mažas baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų, leukocitų ir limfocitų) skaičius, dėl kurio gali padidėti infekcijos rizika;
- infekcijos, įskaitant plaučių uždegimą, arba kvėpavimo takų, burnos, odos, šlapimo takų ar kraujo infekcijos, kurios gali būti bakterinės, virusinės ar grybelinės;
- laboratorinių tyrimų rezultatai, rodantys mažą antikūnų, vadinamų imunoglobulinais, kiekį, kurie yra svarbūs kovojant su infekcijomis (hipogamaglobulinemija);
- laboratorinių tyrimų rezultatai, rodantys sumažėjusį kalcio, natrio, magnio, kalio, fosfatų ar albumino kiekį, dėl kurio gali atsirasti nuovargis, raumenų silpnumas ar mėšlungis arba nereguliarus širdies plakimas;

- laboratorinių tyrimų rezultatai, rodantys padidėjusį kepenų fermentų kiekį (normos neatitinkantis kepenų funkcijos tyrimo rezultatas) arba didesnį baltymo (C reaktyvaus baltymo) kiekį kraujyje, kuris gali reikšti uždegimą.

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių

- sunkus uždegimas dėl imuninės sistemos suaktyvėjimo, kuris gali rimtai pakenkti organizmui;
- sunkumas užmigti;
- raumenų skausmas;
- nenormalūs kūno judesiai arba koordinacijos stoka;
- netolygus ar nereguliarus širdies plakimas;
- skystis plaučiuose;
- mažas deguonies kiekis kraujyje, kuris gali sukelti dusulį, sumišimą ar mieguistumą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Abecma

Ši informacija skirta tik gydytojams.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kasetės etiketės ir infuzinio maišelio po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikykite ir transportuokite užšaldytą skysto azoto garuose (≤ -130 °C). Negalima atšildyti vaisto, kol nebus pasiruošta jį vartoti. Neužšaldyti pakartotinai.

Jei infuzinis maišelis pažeistas arba prateka, šio vaisto vartoti negalima.

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų žmogaus kraujo ląstelių. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių žmogaus atliekų tvarkymo reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Abecma sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra idekabtagenas vikleucelas. Kiekviename Abecma infuziniame maišelyje yra idekabtageno vikleucelo ląstelių dispersija, kurioje yra kiekvienai serijai individuali autologinių žmogaus T ląstelių, genetiškai modifikuotų ekspresuoti anti-BCMA chimerinį antigeno receptorių (CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių). Viename ar daugiau infuzinių maišelių iš viso yra $260\text{--}500 \times 10^6$ CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių.
- Pagalbinės medžiagos yra „Cryostor“ CS10, natrio chloridas, natrio gliukonatas, natrio acetatas trihidratas, kalio chloridas, magnio chloridas, injekcinis vanduo. Žr. 2 skyrių „Abecma sudėtyje yra natrio, kalio ir DMSO“.

Abecma išvaizda ir kiekis pakuotėje

Abecma yra bespalvė ląstelių infuzinė dispersija, tiekiamą individualiai metalinėje kasetėje supakuotame viename ar daugiau infuzinių maišelių. Kiekviename maišelyje yra 10-100 ml ląstelių dispersijos.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Svarbu, kad prieš skirdami Abecma perskaitytumėte visą informaciją apie šią procedūrą.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

- Gydymo centre Abecma reikia gabenti uždaroje, nuo sudužimo ir nuo prasisunkimo apsaugotose talpyklėse.
- Šio vaistinio preparato sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Ruošdami Abecma sveikatos priežiūros specialistai turi imtis atitinkamų atsargumo priemonių (mūvėti pirštines ir naudoti akinčius), kad išvengtų galimo infekcinių ligų perdavimo.

Paruošimas prieš vartojimą

- Prieš Abecma infuziją reikia patvirtinti, kad paciento tapatybė (ID) atitinka paciento tapatybės informaciją ant Abecma kasetės (-čių), infuzinio (-ių) maišelio (-ių) ir leidimo infuzijai pažymėjimo (angl. release for infusion certificate [RFIC]).
- Jei informacija, nurodyta paciento duomenų etiketėje, neatitinka ketinamo gydyti paciento duomenų, Abecma infuzinio maišelio negalima išimti iš kasetės. Jei yra etikečių ir paciento tapatybės duomenų neatitikimų, reikia nedelsiant kreiptis į bendrovę.
- Jei gydymui gautas daugiau nei vienas infuzinis maišelis, kiekvieną infuzinį maišelį atšildykite po vieną. Būtina koordinuoti Abecma atšildymo ir infuzijos laikus. Reikia iš anksto patvirtinti infuzijos pradžios laiką ir pakoreguoti atsižvelgiant į atšildymą taip, kad paruošus pacientą būtų galima infuzuoti Abecma.

Atšildymas

- Prieš atšildydami išimkite Abecma infuzinį maišelį iš kasetės ir patikrinkite, ar infuziniame maišelyje nėra talpyklės vientisumo pažeidimų: įplyšimų ar įtrūkimų. Jei atrodo, kad infuzinis maišelis yra pažeistas arba prateka, jo negalima infuzuoti ir reikia sunaikinti laikantis vietinių žmogaus atliekų tvarkymo reikalavimų.
- Infuzinį maišelį įdėkite į kitą sterilų maišelį.

- Abecma atšildykite maždaug 37 °C temperatūroje naudodami patvirtintą atšildymo prietaisą arba vandens vonelę, kol infuziniame maišelyje nebus matomo ledo. Maišelio turinį atsargiai išmaišykite, kad išsisklaidytų ląstelinės medžiagos gumulėliai. Jei liko matomų ląstelių gumulėlių, maišelio turinį atsargiai maišykite toliau. Atsargiai maišant ranka, smulkūs ląstelinės medžiagos gumulėliai turi išsisklaidyti. Prieš infuziją Abecma negalima praplauti, centrifuguoti ir (arba) resuspenduoti naujoje terpėje.

Abecma skyrimas

- NENAUDOKITE leukocitus sulaikančio filtro.
- Abecma infuziją į veną gali skirti tik sveikatos priežiūros specialistas, turintis pacientų, kurių imuninė sistema slopinama, gydymo patirties ir pasirengęs gydyti anafilaksiją.
- Pasirūpinkite, kad prieš infuziją ir atsigavimo laikotarpiu turėtumėte tocilizumabo ir skubios pagalbos priemones. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra dėl trūkumo, nurodyto Europos vaistų agentūros trūkstančių vaistinių preparatų sąrašė, užtikrinkite, kad gydymo centre turi būti prieinamos tinkamos alternatyvios tocilizumabui CIS gydymo priemonės.
- Abecma infuzijai galima naudoti centrinę veną, tai ir skatinama pacientams, kurių periferinė prieiga yra prasta.
- Įsitikinkite, kad paciento tapatybė atitinka paciento tapatybės informaciją ant Abecma infuzinio maišelio.
- Prieš infuziją užpildykite infuzijos sistemos lašinę 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.
- Abecma sulašinkite per 1 val. nuo atšildymo pradžios taip greitai, kaip pacientas toleruoja, veikiant sunkio jėgai.
- Kai bus sulašintas visas infuzinio maišelio turinys, lašinę tuo pačiu infuzijos greičiu praplaukite 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, kad būtų užtikrinta, jog suvartotas visas vaistinis preparatas.
- Laikykitės tos pačios tvarkos su kitais infuziniais maišeliais, skirtais pacientui, kurio tapatybė nustatyta.

Abecma atliekų tvarkymas

- Nesuvalytą vaistinį preparatą ir visas atliekas, kurios lietsi su Abecma (kietos ir skystos atliekos), reikia tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiančias atliekas, laikantis vietinių žmogaus atliekų tvarkymo reikalavimų.

Atsitiktinis poveikis

- Atsitiktinio poveikio atveju reikia laikytis vietinių žmogaus atliekų tvarkymo reikalavimų. Darbo paviršiai ir medžiagos, kurios galėjo liestis su Abecma, turi būti nukenksmintos tinkama dezinfekcijos priemone.