

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Abecma 260–500 x 10⁶ šūnu dispersija infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1. Vispārējs apraksts

Abecma (idekabtagēna vikleicels, *idecabtagene vicleucel*) ir ģenētiski modificēta autologa imūnterapija, kas sastāv no cilvēka T šūnām, kuras transducētas ar lentivīrusa vektoru (LVV), kas kodē himēriskā antigēna receptoru (*chimeric antigen receptor, CAR*), kas atpazīst B šūnu nobriešanas antigēnu.

2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Katrs konkrētam pacientam paredzētais Abecma infūzijas maiss satur idekabtagēna vikleicela šūnu dispersiju sērijas specifiskā autologo T šūnu koncentrācijā, kas ir ģenētiski modificētas, lai ekspresētu anti-BCMA himērisko antigēna receptoru (CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas). Gatavais produkts ir iepakots vienā vai vairākos infūzijas maisos, kas satur šūnu dispersiju ar 260 līdz 500 x 10⁶ CAR pozitīvām dzīvotspējīgām T šūnām.

Katrs infūzijas maiss satur 10–30 ml, 30–70 ml vai 55–100 ml dispersijas infūzijām.

Šūnu sastāvs un kopējais šūnu skaits katra pacienta sērijai atšķiras. Papildus T šūnām var būt arī dabiskās galētājšūnas (*natural killer, NK*). Kvantitatīvā informācija par CAR pozitīvu dzīvotspējīgu T šūnu skaitu maisā ir sniegta infūzijas izlaides sertifikāta (*release for infusion certificate, RfIC*) dokumentācijā, kas atrodas pārvadāšanai izmantotā sausā tvaika nosūtīšanas konteīnera vāka iekšpusē.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 5 % dimetilsulfoksīda (DMSO), līdz 752 mg nātrija un līdz 274 mg kālija vienā devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Dispersija infūzijām.

Bezkrāsaina dispersija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Abecma ir paredzēts pieaugušu pacientu ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu ārstēšanai, kuri iepriekš saņēmuši vismaz trīs terapijas, tostarp imūnmodulējošu līdzekli, proteasomu inhibitoru un anti-CD38 antivielu, un kuru slimība pēdējās terapijas laikā ir progresējusi.

4.2. Devas un lietošanas veids

Abecma jāievada kvalificētā ārstniecības iestādē.

Abecma ārstēšana jāuzsāk tāda veselības aprūpes speciālista vadībā un uzraudzībā, kuram ir pieredze hematoloģisku ļaundabīgu audzēju ārstēšanā, un kurš ir apmācīts Abecma ievadīšanā un pacientu ārstēšanā ar to.

Pirms Abecma infūzijas jābūt pieejamai vismaz vienai tocilizumaba devai izmantošanai citokīnu atbrīvošanās sindroma (CRS) gadījumā un neatliekamās palīdzības aprīkojumam. Ārstēšanas centram jābūt piekļuvei papildu tocilizumaba devai 8 stundu laikā kopš katras iepriekšējās devas lietošanas. Izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā, pirms infūzijas ievadīšanas ir jābūt pieejamiem piemērotiem tocilizumaba aizstājļidzēkļiem CRS ārstēšanai.

Devas

Abecma ir paredzēts tikai autologai lietošanai (skatīt 4.4. apakšpunktu). Abecma ražošana un sērijas izlaide parasti aizņem 4–5 nedēļas.

Ārstēšana sastāv no vienas devas infūzijai, kas satur CAR pozitīvu dzīvotspējīgu T šūnu dispersiju vienā vai vairākos infūzijas maisos. Mērķa deva ir 420×10^6 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas; diapazons ir no 260 līdz 500×10^6 CAR pozitīvo dzīvotspējīgo T šūnu. Papildu informāciju par devu skatiet pievienotajā infūzijas izlaides sertifikātā (RfIC).

Iepriekšēja ārstēšana (limfocītu skaitu samazinoša ķīmijterapija)

Limfocītu skaitu samazinoša ķīmijterapija, kas sastāv no intravenoza (IV) ciklofosfamīda 300 mg/m^2 un IV fludarabīna 30 mg/m^2 , jālieto 3 dienas. Informāciju par devas pielāgošanu nieru darbības traucējumu gadījumā skatiet ciklofosfamīda un fludarabīna zāļu informācijā.

Abecma ir jāievada 2 līdz maksimums 9 dienas pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas pabeigšanas. Pirms limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas uzsākšanas ir jābūt apstiprinātai Abecma pieejamībai.

Ja starp limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas pabeigšanu un infūziju ir vairāk nekā 4 nedēļu starplaiks, tad pirms Abecma lietošanas pacientam ir atkārtoti jāsaņem limfocītu skaitu samazinoša ķīmijterapija.

Premedikācija

Lai samazinātu infūzijas reakciju risku, pacientiem jālieto premedikācijai paracetamols (500 līdz 1000 mg perorāli) un difenhidramīns ($12,5 \text{ mg}$ IV vai 25 līdz 50 mg perorāli) vai cits H_1 prethistamīna līdzeklis apmēram 30–60 minūtes pirms Abecma infūzijas.

Jāizvairās no profilaktiskas sistēmisko kortikosteroīdu lietošanas, jo to lietošana var traucēt Abecma aktivitāti. No kortikosteroīdu terapeitisko devu lietošanas jāizvairās 72 stundas pirms limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas uzsākšanas un pēc Abecma infūzijas, izņemot CRS ārstēšanas, neiroloģiskās toksicitātes un citos dzīvību apdraudošos ārkārtas gadījumos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskais novērtējums pirms infūzijas

Dažiem riska grupu pacientiem Abecma terapija ir jāatliek (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Uzraudzība pēc infūzijas

- Pirmajās 10 dienās pēc infūzijas kvalificētā ārstēšanas centrā jāvēro, vai pacientiem nerodas CRS, neiroloģisku traucējumu un citas toksicitātes pazīmes un simptomi.
- Pacienta uzraudzībai pēc pirmajām 10 dienām pēc infūzijas jānotiek pēc ārsta ieskatiem.
- Pacientiem jānodrošina norādījumi par to, ka vismaz 4 nedēļas pēc infūzijas viņiem ir jāatrodas kvalificētā ārstniecības centra tuvumā (līdz 2 stundu brauciena attālumā).

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV), B hepatīta vīrusa (HBV) vai C hepatīta vīrusa (HCV) infekciju

Nav klīniskas pieredzes pacientiem ar aktīvu HIV, HBV vai HCV infekciju. Pirms šūnu paņemšanas ražošanai jāveic skrīnings attiecībā uz HBV, aktīvu HIV un aktīvu HCV infekciju. Leikoferēzes materiāls no pacientiem ar aktīvu HIV vai aktīvu HCV infekciju Abecma ražošanai netiks akceptēts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem vecumā virs 65 gadiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Abecma drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Abecma paredzēta tikai intravenozai lietošanai.

Ievadīšana

- NELIETOJIET leikocītus aizturošu filtru.
- Nodrošiniet, ka ir pieejams tocilizumabs vai piemēroti tocilizumaba aizstājļidzekļi izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā, un neatliekamās palīdzības aprīkojums pirms infūzijas un atlabšanas perioda laikā.
- Abecma infūzijai var izmantot centrālo venozo pieeju, un tā tiek ieteikta pacientiem ar vāju perifēro piekļuvi.
- Pārliedzieties, ka pacienta identitāte atbilst pacienta identifikācijas informācijai uz Abecma infūzijas maisa.

Norādījumus par zāļu sagatavošanu, ievadīšanu, nejaušu saskari un likvidēšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Jāapsver limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas kontrindikācijas.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Jāievēro no šūnām iegūtu uzlabotas terapijas zāļu izsekojamības prasības. Lai nodrošinātu izsekojamību, zāļu nosaukums, sērijas numurs un ārstētā pacienta vārds jāuzglabā 30 gadus pēc zāļu derīguma termiņa beigām.

Ārstēšanas atlikšanas iemesli

Sakarā ar risku, kas saistīts ar Abecma terapiju, infūzija jāatliek uz līdz pat 7 dienām, ja pacientam ir kāds no tālāk minētajiem veselības stāvokļiem:

- Neatrisinātas nopietnas nevēlamās blakusparādības (īpaši plaušu, sirds reakcijas vai hipotensija), ieskaitot blakusparādības no iepriekšējās ķīmijterapijas.
- Aktīvas infekcijas vai iekaisīgi veselības traucējumi (ieskaitot pneimonītu, miokardītu vai hepatītu).
- Aktīva transplantāta reakcijas pret saimnieku slimība (*graft versus host disease* — GVHD).

Autologa lietošana

Abecma ir paredzēts tikai autologai lietošanai, un to nekādos apstākļos nedrīkst ievadīt citiem pacientiem. Pirms infūzijas pacienta identitātei jāsakrīt ar pacienta identifikatoriem uz Abecma infūzijas maisa, kasetnes un infūzijas atļaujas sertifikāta (RfIC). Abecma nedrīkst ievadīt, ja informācija uz pacienta etiķetes neatbilst paredzētajam pacientam.

Blakusslimība

Pacienti ar aktīviem centrālās nervu sistēmas (CNS) traucējumiem vai nieru, aknu, plaušu vai sirdsdarbības traucējumiem var būt vairāk pakļauti tālāk aprakstīto nevēlamo blakusparādību sekām, un šādiem pacientiem nepieciešama īpaša uzmanība.

Centrālās nervu sistēmas patoloģija

Nav pieredzes par Abecma lietošanu pacientiem ar CNS iesaisti mielomas gadījumā vai citām iepriekš esošām klīniski nozīmīgām CNS patoloģijām.

Iepriekšēja alogēna cilmes šūnu transplantācija

Pacientiem nav ieteicams saņemt Abecma 4 mēnešus pēc alogēnas cilmes šūnu transplantācijas (CŠT), jo pastāv risks, ka Abecma varētu pastiprināt GVHD. Leikoferēze Abecma ražošanai jāveic ne agrāk kā 12 nedēļas pēc alogēnas CŠT.

Iepriekšēja ārstēšana ar anti-BCMA terapiju

Pieredze par Abecma lietošanu pacientiem ar iepriekšēju pret BCMA vērstu terapiju ir ierobežota.

Pieredze ar atkārtotu pacientu ārstēšanu ar otru Abecma devu ir ierobežota. Atbildes reakcijas pēc atkārtotas ārstēšanas ar Abecma tika novērotas reti un bija mazāk noturīgas, salīdzinot ar sākotnējo ārstēšanu. Turklāt pacientiem, kuri tika ārstēti atkārtoti, tika novēroti letāli iznākumi.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms

Pēc Abecma infūzijas novērots CRS, arī letālas vai dzīvībai bīstamas reakcijas. Gandrīz visiem pacientiem bija noteiktas pakāpes CRS. Laika mediāna līdz CRS sākumam bija 1 diena (diapazons: no 1 līdz 12) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

CRS uzraudzība un ārstēšana

CRS ir jāidentificē, pamatojoties uz klīniskajām izpausmēm. Pacienti ir jānovērtē un jāārstē, lai konstatētu citus drudža, hipoksijas un hipotensijas cēloņus. Ir ziņots, ka CRS ir saistīts ar hemofagocītārās limfohistiocitozes/makrofāgu aktivizācijas sindroma (HLH/MAS) atradēm, un šo sindromu fizioloģija var pārklāties. MAS ir potenciāli dzīvībai bīstams stāvoklis, un pacienti rūpīgi jāuzrauga, lai konstatētu, vai nav pierādījumu par MAS. MAS ārstēšana jāveic saskaņā ar iestādes vadlīnijām.

Pirms Abecma infūzijas iestādē ir jāatrodas un ir jābūt pieejamai lietošanai pacientam vienai tocilizumaba devai. Ārstēšanas centram jābūt piekļuvei papildu tocilizumaba devai 8 stundu laikā kopš katras iepriekšējās devas lietošanas. Izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā, ārstēšanas centrā jābūt piekļuvei piemērotiem tocilizumaba aizstājļidzekļiem CRS ārstēšanai. Pirmās 10 dienas pēc Abecma infūzijas pacientiem jāatrodas kvalificētā ārstēšanas centrā, un viņi jānovēro, lai konstatētu CRS pazīmes un simptomus. Pacienta uzraudzībai pēc pirmajām 10 dienām pēc infūzijas jānotiek pēc ārsta ieskatiem. Pacienti jābrīdina, ka vismaz 4 nedēļas pēc infūzijas viņiem ir jāatrodas kvalificētā ārstēšanas centra tuvumā (ne tālāk kā 2 stundu brauciena attālumā) un, ja rodas CRS pazīmes un simptomi, nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība.

Parādoties pirmajām CRS pazīmēm, ir jāuzsāk ārstēšana ar atbalstošo aprūpi, tocilizumabu, vai tocilizumabu un kortikosteroīdiem, kā norādīts 1. tabulā. Abecma var turpināt izplatīties un saglabāties pēc tocilizumaba un kortikosteroīdu ievadīšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem ar CRS rūpīgi jānovēro sirds un orgānu darbība, līdz simptomi pāriet. Smaga vai dzīvībai bīstama CRS gadījumā ir jāapsver uzraudzība intensīvajā terapijā un atbalstošā terapija.

Ja CRS laikā ir aizdomas par vienlaicīgu neiroloģisko toksicitāti, neiroloģiskā toksicitāte jāārstē saskaņā ar ieteikumiem 2. tabulā, un jāveic agresīvāka iejaukšanās saistībā ar divām reakcijām, kas norādītas 1. un 2. tabulā.

Pacientiem ar refraktāru CRS 72 stundu laikā pēc Abecma infūzijas, ko raksturo pastāvīgs drudzis, toksicitāte gala orgānos (piem., hipoksija, hipotensija) un/vai HLH/MAS neuzlabošanās 12 stundu laikā pēc pirmās iejaukšanās, ieteicama agrāka eskalācija (t. i., lielāka kortikosteroīdu deva, citi prectitokīnu līdzekļi, pret-T šūnu terapija).

1. tabula. CRS novērtēšanas un pārvaldības vadlīnijas

CRS pakāpe^a	Tocilizumabs	Kortikosteroīdi
<p>1. pakāpe Simptomi ir tādi (piemēram, drudzis, slikta dūša, nogurums, galvassāpes, mialģija, nespēks), ka nepieciešama tikai simptomātiska ārstēšana.</p>	<p>Ja rodas 72 stundas vai ilgākā laikā pēc infūzijas, jāārstē simptomātiski. Ja simptomi parādās mazāk nekā 72 stundas pēc infūzijas, un simptomi nav kontrolējami tikai ar atbalstošo terapiju, jāapsver tocilizumaba 8 mg/kg IV ievadīšana 1 stundas laikā (nepārsniedzot 800 mg).</p>	—
<p>2. pakāpe Simptomi ir tādi, ka nepieciešama mērena iejaukšanās, un tie uz to reaģē. Skābekļa nepieciešamība ir mazāka par 40 % no FiO₂, vai hipotensija, kas reaģē uz šķidrums vai nelielu vazopresora devu, vai 2. pakāpes orgānu toksicitāte.</p>	<p>Jālieto tocilizumabs 8 mg/kg IV 1 stundas laikā (nepārsniedzot 800 mg).</p>	<p>Jāapsver deksametazona 10 mg IV ievadīšana ik pēc 12 līdz 24 stundām.</p>

<p>3. pakāpe Simptomi ir tādi, ka nepieciešama agresīva iejaukšanās, un tie uz to reaģē. Drudzis, skābekļa nepieciešamība ir lielāka par vai vienāda ar 40 % FiO₂ vai hipotensija, kuras dēļ nepieciešama liela deva vai vairāki vazopresori, vai 3. pakāpes orgānu toksicitāte, vai 4. pakāpes transaminīts.</p>	<p>Jālieto tocilizumabs 8 mg/kg IV 1 stundas laikā (nepārsniedzot 800 mg).</p>	<p>Jāievada deksametazons (piemēram, 10 mg IV ik pēc 12 stundām).</p>
<p>2. un 3. pakāpei: Ja 24 stundu laikā nenotiek uzlabošanās vai ir strauja progresēšana, jāatkārto tocilizumaba ievadīšana un jāpalielina deksametazona deva un ievadīšanas biežums (20 mg IV ik pēc 6 līdz 12 stundām). Ja 24 stundu laikā nenotiek uzlabošanās vai ir strauja progresēšana, jāpāriet uz metilprednizolona 2 mg/kg lietošanu, kam seko 2 mg/kg deva, kas sadalīta 4 reizēs dienā. Ja tiek uzsākta steroīdu lietošana, steroīdu lietošana jāturpina vismaz 3 devas, un devas samazināšanas periods nedrīkst būt ilgāks par 7 dienām. Pēc 2 tocilizumaba devām jāapsver iespēja lietot citus pretcitokīnu līdzekļus. Nepārsniegt 3 tocilizumaba devas 24 stundu laikā vai 4 devas kopumā.</p>		
<p>4. pakāpe Dzīvību apdraudoši simptomi. Nepieciešams elpošanas atbalsts ar mākslīgo plaušu ventilatoru, nepārtraukta veno-venoza hemodialīze (CVVHD) vai 4. pakāpes orgānu toksicitāte (izņemot transaminītu).</p>	<p>Jālieto tocilizumabs 8 mg/kg IV 1 stundas laikā (nepārsniedzot 800 mg).</p>	<p>Jāievada deksametazons 20 mg IV ik pēc 6 stundām.</p>
<p>4. pakāpei: Pēc 2 tocilizumaba devām jāapsver iespēja lietot citus pretcitokīnu līdzekļus. Nepārsniegt 3 tocilizumaba devas 24 stundu laikā vai 4 devas kopumā. Ja 24 stundu laikā nav panākts uzlabojums, jāapsver metilprednizolona ievadīšana (1–2 g, atkārtotot ik pēc 24 stundām; devas samazināšanas periods tik ilgi, cik klīniski indicēts) vai terapija pret T šūnām, piemēram, ciklofosfamīds 1,5 g/m² vai cita.</p>		

^a Lee et al, 2014.

Neiroloģiskas blakusparādības

Pēc Abecma lietošanas radās neiroloģiski traucējumi, piemēram, afāzija un encefalopātija, kas var būt smagi vai dzīvībai bīstami. Laika mediāna līdz pirmā neirotoksicitātes notikuma sākumam bija 2 dienas (diapazons: 1–10 dienas). Neiroloģiskā toksicitāte var rasties vienlaicīgi ar CRS, pēc CRS izzušanas vai tad, ja nav CRS (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Neiroloģiskās toksicitātes uzraudzība un ārstēšana

Pirmās 10 dienas pēc Abecma infūzijas pacienti jānovēro kvalificētā ārstēšanas centrā, lai konstatētu neiroloģiskās toksicitātes pazīmes un simptomus. Pacienta uzraudzībai pēc pirmajām 10 dienām pēc infūzijas jānotiek pēc ārsta ieskatiem. Pacienti jābrīdina, ka vismaz 4 nedēļas pēc infūzijas viņiem ir jāatrodas kvalificēta ārstēšanas centra tuvumā (ne tālāk kā 2 stundu brauciena attālumā) un gadījumā, ja rodas neiroloģiskās toksicitātes pazīmes un simptomi, nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība.

Ja ir aizdomas par neiroloģisku toksicitāti, jārikojas saskaņā ar ieteikumiem 2. tabulā. Jāizslēdz citi neiroloģisko simptomu cēloņi. Smagas vai dzīvībai bīstamas neiroloģiskas toksicitātes gadījumā ir jānodrošina atbalstošā terapija intensīvās terapijas nodaļā.

Ja neiroloģiskās toksicitātes reakcijas laikā ir aizdomas par vienlaicīgu CRS, tas jāārstē saskaņā ar ieteikumiem 1. tabulā un nodrošinot agresīvāku iejaukšanos, ko izmanto divām reakcijām, kas norādītas 1. un 2. tabulā.

2. tabula. Neiroloģiskās toksicitātes novērtēšanas un pārvaldības vadlīnijas

Neiroloģiskās toksicitātes pakāpe^a	Kortikosteroīdi un pretkrampju zāles
1. pakāpe Viegla vai asimptomātiska.	Jāsāk krampju profilakse ar pretkrampju zālēm bez sedatīvas iedarbības (piemēram, levetiracetāmu). Ja pēc infūzijas pagājušas 72 stundas vai ilgāks laiks, pacients jānovēro. Ja pagājušas mazāk nekā 72 stundas pēc infūzijas un simptomi nav kontrolēti tikai ar atbalstošo aprūpi, jāapsver 10 mg deksametazona IV ievadīšana ik pēc 12 līdz 24 stundām 2 līdz 3 dienas.
2. pakāpe Vidēji smaga.	Jāsāk krampju profilakse ar pretkrampju zālēm bez sedatīvas iedarbības (piemēram, levetiracetāmu). Jāsāk lietot deksametazonu 10 mg IV ik pēc 12 stundām 2 līdz 3 dienas vai ilgāk, lai novērstu noturīgus simptomus. Jāapsver kopējās steroīdu devas pakāpeniska samazināšana, lietojot ilgāk par 3 dienām. Steroīdi nav ieteicami izolētu 2. pakāpes galvassāpju gadījumā. Ja pēc 24 stundām nav uzlabojumu vai ir neiroloģiskas toksicitātes pasliktināšanās, deksametazona deva un/vai lietošanas biežums jāpalielina līdz maksimāli 20 mg IV ik pēc 6 stundām.
3. pakāpe Smaga vai medicīniski nozīmīga, bet nav uzreiz dzīvību apdraudoša; hospitalizācija vai tās pagarināšana, invaliditāte.	Jāsāk krampju profilakse ar pretkrampju zālēm bez sedatīvas iedarbības (piemēram, levetiracetāmu). Jāsāk lietot deksametazonu 10–20 mg IV ik pēc 8 līdz 12 stundām. Steroīdi nav ieteicami izolētu 3. pakāpes galvassāpju gadījumā. Ja pēc 24 stundām nav uzlabojuma vai neiroloģiskā toksicitāte pasliktinās, terapija jāintensificē, lietojot metilprednizolonu (2 mg/kg piesātinošā deva, kam seko 2 mg/kg, sadalot to 4 reizēs dienā; devas pakāpeniska samazināšana 7 dienu laikā). Ja ir aizdomas par cerebrālu tūsku, jāapsver iespēja veikt hiperventilāciju un hiperosmolāru terapiju. Jāievada liela deva metilprednizolona (1–2 g, atkārtojot ik pēc 24 stundām, ja nepieciešams; devas pakāpeniska samazināšana tik ilgi, cik klīniski indicēts) un ciklofosfamīds 1,5 g/m ² .
4. pakāpe Dzīvību apdraudoša.	Jāsāk krampju profilakse ar pretkrampju zālēm bez sedatīvas iedarbības (piemēram, levetiracetāmu). Jāsāk lietot 20 mg deksametazona IV ik pēc 6 stundām. Ja pēc 24 stundām nav uzlabojuma vai neiroloģiskā toksicitāte pasliktinās, terapija jāintensificē, lietojot metilprednizolonu lielās devās (1–2 g, atkārtojot ik pēc 24 stundām, ja nepieciešams; devas pakāpeniska samazināšana atbilstoši klīniskajām indikācijām). Jāapsver ciklofosfamīda lietošana 1,5 g/m ² . Ja ir aizdomas par cerebrālu tūsku, jāapsver iespēja veikt hiperventilāciju un hiperosmolāru terapiju. Jāievada liela deva metilprednizolona (1–2 g, atkārtojot

	ik pēc 24 stundām, ja nepieciešams; devas pakāpeniska samazināšana atbilstoši klīniskajām indikācijām) un ciklofosfamīds 1,5 g/m ² .
--	---

^a NCI CTCAE v.4 kritēriji neiroloģiskās toksicitātes novērtēšanai.

Ilgstoša citopēnija

Pacientiem vairākas nedēļas pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas un Abecma infūzijas var būt ilgstoša citopēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms un pēc Abecma infūzijas ir jākontrolē asinsaina. Citopēnija jāārstē, lietojot mieloīdu augšanas faktoru un izmantojot asinspārliešanas atbalstu saskaņā ar iestādes vadlīnijām.

Infekcijas un febrila neitropēnija

Abecma nedrīkst ievadīt pacientiem ar aktīvām infekcijām vai iekaisīgām slimībām. Pēc Abecma saņemšanas pacientiem radās nopietnas infekcijas, ieskaitot dzīvībai bīstamas un letālas infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms un pēc Abecma infūzijas jāvēro, vai pacientiem nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, un jānodrošina atbilstoša ārstēšana. Saskaņā ar iestādes vadlīnijām jāizmanto profilaktiska, apsteidzoša un/vai terapeitiska pretmikrobu līdzekļu lietošana.

Pacientiem pēc Abecma infūzijas novēroja febrilu neitropēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu), un tā var būt vienlaicīgi ar CRS. Ja rodas febrila neitropēnija, jāizvērtē iespējama infekcija un tā atbilstoši jāārstē ar plaša spektra antibiotikām, šķidrumiem un citu atbalsta terapiju atbilstoši medicīniskām indikācijām.

Vīrusu reaktivizācija

Pēc Abecma ievadīšanas ir notikusi citomegalovīrusa (CMV) infekcija, kas izraisījusi pneimoniju un nāvi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāvēro, vai pacientiem nerodas CMV infekcija, un tā jāārstē saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām.

Pacientiem, kas ārstēti ar zālēm, vērstām pret plazmas šūnām, dažos gadījumos var notikt HBV reaktivizācija, kuras rezultātā dažos gadījumos radies zibensveida hepatīts, aknu mazspēja un iestājusies nāve (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms šūnu paņemšanas ražošanai jāveic CMV, HBV, aktīvas HIV un aktīvas HCV infekcijas skrīnings (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hipogammaglobulinēmija

Pacientiem, kuri saņem ārstēšanu ar Abecma, var rasties plazmas šūnu aplāzija un hipogammaglobulinēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc ārstēšanas ar Abecma jānovēro imūnglobulīnu līmenis, un tas jākontrolē saskaņā ar iestādes vadlīnijām, tostarp attiecībā uz piesardzības pasākumiem pret infekcijām, antibiotiku vai pretvīrusu līdzekļu profilaktisku lietošanu un imūnglobulīna aizvietošanu.

Sekundāri ļaundabīgi audzēji

Pacientiem, kuri ārstēti ar Abecma, var attīstīties sekundāri ļaundabīgi audzēji. Pacienti visas dzīves garumā jāuzrauga, lai konstatētu, vai nerodas sekundāri ļaundabīgi audzēji. Gadījumā, ja rodas sekundārs T šūnu izcelsmes ļaundabīgais audzējs, jāsaazinās ar uzņēmumu, lai saņemtu norādījumus par pacienta paraugu paņemšanu testēšanai.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Abecma infūzija var izraisīt alerģiskas reakcijas. Smagas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilakse, var būt saistītas ar Abecma sastāvā esošo palīgvielu dimetilsulfoksīdu (DMSO). Pacienti, kuri iepriekš nav bijuši pakļauti DMSO iedarbībai, ir rūpīgi jānovēro. Pirms infūzijas sākšanas,

apmēram ik pēc desmit minūtēm infūzijas laikā un reizi stundā 3 stundu periodā pēc infūzijas ir jākontrolē dzīvībai svarīgās pazīmes (asinsspiediens, sirdsdarbība un skābekļa piesātinājums) un jebkādu simptomu rašanās.

Ietekme uz seroloģiskām analīzēm

HIV un lentivīrusam, ko izmanto Abecma ražošanā, ir daži īsi identiski ģenētiskā materiāla (RNS fragmenti). Tādēļ, izmantojot dažus komerciālos HIV nukleīnskābju testus, pacientiem, kuri saņēmuši Abecma, var būt kļūdaini pozitīvs rezultāts.

Asins, orgānu, audu un šūnu ziedošana

Pacienti, kas ārstēti ar Abecma, nedrīkst kļūt par asins, orgānu, audu vai šūnu transplantācijai donoriem.

Ilgtermiņa novērošana

Pacientiem jāiesaistās reģistrā, un viņi reģistrā ir jānovēro, lai labāk izprastu Abecma drošumu un efektivitāti ilgtermiņā.

Palīgvielas

Šīs zāles satur līdz 33 mmol (752 mg) nātrija katrā devā, kas ir līdzvērtīgi 37,6 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Šīs zāles satur līdz 7 mmol (vai 274 mg) kālija katrā devā. Jāievēro pacientiem ar samazinātu nieru funkciju vai pacientiem ar kontrolētu kālija diētu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Nav veikti oficiāli pētījumi par zāļu ar zināmu T šūnas inhibējošu iedarbību vienlaicīgu lietošanu. Nav veikti pētījumi par tādu līdzekļu vienlaicīgu lietošanu, kas stimulē T šūnu darbību, un ietekme nav zināma.

Tocilizumaba un kortikosteroīdu lietošana

Dažiem pacientiem CRS ārstēšanai bija nepieciešams tocilizumabs un/vai kortikosteroīdi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tocilizumabu un/vai steroīdus CRS ārstēšanai biežāk lietoja pacientiem ar lielāku šūnu ekspansiju.

Pacientiem ar CRS, kas ārstēti ar tocilizumabu, bija augstāks Abecma šūnu ekspansijas līmenis ar attiecīgi 1,4 reizes un 1,6 reizes augstāku C_{max} (N = 66) un $AUC_{0-28 \text{ dienas}}$ (N = 65) mediānas vērtību, salīdzinot ar pacientiem, kas nesaņēma tocilizumabu (N = 61 C_{max} un N = 60 $AUC_{0-28 \text{ dienas}}$). Līdzīgi pacientiem ar CRS, kuri tika ārstēti ar kortikosteroīdiem, bija augstāks Abecma šūnu ekspansijas līmenis ar attiecīgi 1,7 reizes, un 2,2 reizes augstāku C_{max} (N = 18) un $AUC_{0-28 \text{ dienas}}$ (N = 18) mediānas vērtību, salīdzinot ar pacientiem, kuri nesaņēma kortikosteroīdus (N = 109 C_{max} un N = 107 $AUC_{0-28 \text{ dienas}}$).

Dzīvās vakcīnas

Imunizācijas ar dzīvām vīrusu vakcīnām drošums Abecma terapijas laikā vai pēc tās nav pētīts. Vakcinācija ar dzīvām vīrusu vakcīnām nav ieteicama vismaz 6 nedēļu laikā pirms limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas sākšanas, Abecma terapijas laikā un līdz imūnsistēmas funkcijas atjaunošanai pēc ārstēšanas ar Abecma.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietēm reproduktīvā vecumā/Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Pirms ārstēšanas ar Abecma uzsākšanas ir jāpārbauda, vai sievietēm reproduktīvā vecumā nav grūtniecības.

Informāciju par efektīvas kontracepcijas nepieciešamību pacientiem, kuri saņem limfocītu skaitu samazinošu terapiju, skatīt fludarabīna un ciklofosfamīda zāļu aprakstā.

Dati par iedarbību nav pietiekoši, lai sniegtu ieteikumus par kontracepcijas ilgumu pēc Abecma terapijas.

Grūtniecība

Dati par idekabtagēna vikleicela lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Idekabtagēna vikleicels pētījumi ar dzīvniekiem, lai izvērtētu, vai tās var kaitēt auglim, lietojot grūtniecības laikā, nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nav zināms, vai idekabtagēna vikleicels var tikt pārnests auglim. Pamatojoties uz iedarbības mehānismu, ja transducētās šūnas šķērso placentu, tās var izraisīt toksisku ietekmi uz augli, tostarp plazmas šūnu aplāziju vai hipogammaglobulinēmiju. Tāpēc Abecma grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams. Grūtnieces jāinformē par iespējamo risku auglim. Iespējamā grūtniecība pēc Abecma terapijas ir jāpārrunā ar ārstējošo ārstu.

Jāapsver imūnglobulīnu līmeņa novērtējums jaundzimušajiem, kuru mātes terapijā saņēmušas Abecma.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai idekabtagēna vikleicela šūnas izdalās cilvēka pienā un tiek nodotas bērnam, kuru baro ar krūti. Nevar izslēgt risku zīdaiņim, kurš tiek barots ar krūti. Sievietes, kuras baro bērnu ar krūti, jāinformē par iespējamo risku bērnam, kuru baro ar krūti.

Fertilitāte

Dati par idekabtagēna vikleicela ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Idekabtagēna vikleicela ietekme uz tēviņu un mātišu fertilitāti pētījumos ar dzīvniekiem nav vērtēta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Abecma var būtiski ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ņemot vērā neiroloģisku nevēlamu blakusparādību, tai skaitā izmainīta psihiskā stāvokļa vai krampju, iespējamību, pacientiem, kuri saņem Abecma, vismaz 8 nedēļas pēc Abecma infūzijas vai līdz neiroloģisko nevēlamu blakusparādību izzušanai ir jāatturas vadīt transportlīdzekli vai rīkoties ar smagiem vai iespējami bīstamiem mehānismiem.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Šajā sadaļā aprakstītie drošuma dati atspoguļo Abecma iedarbību KarMMa un CRB-401 pētījumos, kuros 184 pacienti ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu saņēma Abecma. Novērošanas ilguma mediāna bija 15,5 mēneši. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija (91,3 %), CRS (81,0 %), anēmija (70,7 %), trombocitopēnija (66,8 %), infekcijas, nenorādot patogēnu (53,8 %),

leikopēnija (48,4 %), nogurums (39,1 %), caureja (36,4 %), hipokaliēmija (34,2 %), hipofosfatēmija (32,6 %), slikta dūša (32,6 %), limfopēnija (31,5 %), drudzis (28,8 %), klepus (27,2 %), hipokalciēmija (26,6 %), infekcijas – vīrusu (26,1 %), galvassāpes (23,9 %), hipomagniēmija (22,3 %), augšējo elpceļu infekcija (21,7 %), artralģija (20,7 %), perifēriskā tūska (20,1 %), samazināta ēstgriba (19,6 %), hipogammaglobulinēmija (19,6 %) un febrila neitropēnija (16,3 %); citas bieži sastopamas nevēlamās blakusparādības, kas rodas retāk un tiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām, bija pneimoniya (10,3 %), trīce (8,2 %), miegainība (5,4 %), afāzija (4,3 %), encefalopātija (4,3 %) un ģībonis (4,3 %).

Būtiskas blakusparādības radās 70,1 % pacientu. Visbiežākās būtiskās blakusparādības bija CRS (17,4 %), pneimoniya (7,1 %), febrila neitropēnija (6,0 %) un drudzis (6,0 %); citas būtiskas blakusparādības, kas rodas retāk un tiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām, bija neitropēnija (4,3 %), sepse (3,8 %), trombocitopēnija (3,8 %), apjukuma stāvoklis (2,2 %), aizdusa (2,2 %), hipoksija (1,6 %), psihiskā stāvokļa izmaiņas (1,6 %) un encefalopātija (1,6 %).

Visbiežākās 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija (88,6 %), anēmija (58,2 %), trombocitopēnija (53,5 %), leikopēnija (45,1 %), limfopēnija (30,4 %), infekcijas, nenorādot patogēnu (17,9 %), hipofosfatēmija (17,4 %), febrila neitropēnija (14,7 %), hipokalciēmija (7,1 %), infekcijas - vīrusu (7,1 %), pneimoniya (6,0 %), CRS (5,4 %), hipertensija (5,4 %) un hiponatriēmija (5,4 %).

3. vai 4. pakāpes blakusparādības biežāk novēroja pirmo 8 nedēļu laikā pēc infūzijas (97,8 %), salīdzinot ar laiku pēc 8 nedēļām pēc infūzijas (60,8 %). Visbiežāk ziņotās 3. vai 4. pakāpes blakusparādības pirmo 8 nedēļu laikā pēc infūzijas bija neitropēnija (87,0 %), anēmija (56,0 %), trombocitopēnija (48,4 %), leikopēnija (44,0 %) limfopēnija (27,7 %) un hipofosfatēmija (16,3 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

3. tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas attiecīgi 128 un 56 pacientiem KarMMA un CRB-401 pētījumos, kuri ārstēti ar Abecma mērķa devu līmenī no 150 līdz 450 x 10⁶ CAR pozitīvām T šūnām (attiecīgo CAR pozitīvo dzīvotspējīgo T šūnu devu diapazonu skatīt 4. tabulā 5.1. apakšpunktā). Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Sastopamības biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000); ļoti reti (< 1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Nevēlamas blakusparādības, kas novērotas pacientiem, kuri ārstēti ar Abecma

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Visu pakāpju biežums
Infekcijas un infestācijas ^a	Infekcijas – bakteriālas Infekcijas – vīrusu Infekcijas – patogēns nav noteikts Sēnīšu infekcijas	Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Bieži
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija Leikopēnija Trombocitopēnija Febrila neitropēnija Limfopēnija Anēmija Diseminēta intravaskulāra koagulācija	Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Citokīnu atbrīvošanās sindroms Hipogammaglobulinēmija Hemofagocitārā limfohistiocitoze*	Ļoti bieži Ļoti bieži Bieži

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Visu pakāpju biežums
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipofosfatēmija Hipokaliēmija Hiponatriēmija Hipokalciēmija Hipoalbuminēmija Samazināta ēstgriba Hipomagniēmija	Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži
Psihiskie traucējumi	Delīrijs ^b Bezmiēgs	Bieži Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Encefalopātija ^c Galvassāpes* Reibonis ^d Krampi Hemiparēze Afāzija ^e Ataksija ^f Motorā disfunkcija ^g Trīce	Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži
Sirds funkcijas traucējumi	Tahikardija* Priekškambaru fibrilācija*	Ļoti bieži Bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija Hipotensija* ^h	Ļoti bieži Ļoti bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	Dispnoja Klepus Plaušu tūska Hipoksija*	Ļoti bieži Ļoti bieži Bieži Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Vemšana Caureja Slikta dūša Aizcietējums Asiņošana kuņģa-zarnu traktā ⁱ	Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Bieži
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija Mialģija	Ļoti bieži Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis* Nogurums* ^j Astēnija Tūska ^{ki} Drebuļi*	Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži
Izmeklējumi	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs Paaugstināts C reaktīvā proteīna līmenis*	Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Bieži

* Gadījums, par ko ziņots kā par CRS manifestāciju.

^a Infekciju un infestāciju sistēmas orgānu klases blakusparādības tiek sagrupētas pēc patogēnu veida.

^b Delīrijs ietver delīriju, dezorientāciju, halucinācijas.

^c Encefalopātija ietver amnēziju, bradifrēniju, kognitīvos traucējumus, apjukuma stāvokli, uzmanības traucējumus, diskalkuliju, disgrāfiju, encefalopātiju, letarģiju, atmiņas traucējumus, garīgā stāvokļa izmaiņas, metabolisko encefalopātiju, miegainību, toksisko encefalopātiju.

^d Reibonis ietver reiboni, presinkopi, sinkopi un vertigo.

^e Afāzija ietver afāziju, dizartriju.

^f Ataksija ietver ataksiju, gaitas traucējumus.

^g Motorā disfunkcija ietver motoro disfunkciju, muskuļu spazmas, muskuļu vājumu.

^h Hipotensija ietver hipotensiju un ortostatisko hipotensiju.

ⁱ Kuņģa-zarnu trakta asiņošana ietver kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, hemoroīdu asiņošanu, melēnu, asiņošanu mutē.

^j Nogurums ietver nogurumu un savārgumu.

^k Tūska ietver tūsku, sejas tūsku, ģeneralizētu tūsku, perifēru tūsku un perifēru pietūkumu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Citokīnu atbrīvošanās sindroms

Apkopotajos pētījumos (KarMMA un CRB-401) CRS radās 81,0 % pacientu, kuri saņēma Abecma. 3. vai augstākas pakāpes CRS (Lee u. c., 2014) radās 5,4 % pacientu, un letāls (5. pakāpes) CRS radās 0,5 % pacientu. Laika mediāna līdz sākumam neatkarīgi no pakāpes bija 1 diena (diapazons: 1–17), un CRS ilguma mediāna bija 5 dienas (diapazons: 1–63).

Visbiežākās CRS izpausmes bija drudzis (78,3 %), hipotensija (32,1 %), tahikardija (25,5 %), drebuļi (23,4 %), hipoksija (16,3 %), paaugstināts C reaktīvā proteīna līmenis (16,3 %), galvassāpes (14,7 %) un nogurums (10,9 %). 3. vai augstākas pakāpes notikumi, kas var rasties saistībā ar CRS, ietvēra priekškambaru fibrilāciju, kapilārās noplūdes sindromu, hipotensiju, hipoksiju un HLH/MAS.

No 184 pacientiem 45,1 % pacientu CRS ārstēšanai saņēma tocilizumabu; 32,6 % saņēma vienu devu, kamēr 12,5 % saņēma vairāk nekā 1 tocilizumaba devu. Kopumā mērķa devu līmenī 15,8 % pacientu saņēma vismaz 1 devu kortikosteroīdu CRS ārstēšanai. No 92 pacientiem, kuru mērķa deva bija 450×10^6 CAR pozitīvas T šūnas, 54,3 % pacientu saņēma tocilizumabu, un 22,8 % saņēma vismaz 1 kortikosteroīdu devu CRS ārstēšanai. Norādījumus par uzraudzību un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Neiroloģiskas nevēlamās blakusparādības

Apkopotajos pētījumos 184 pacientiem neatkarīgi no pētnieka veikta neirotoksicitātes raksturojuma visbiežākās neiroloģiskās vai psihiskās blakusparādības ietvēra galvassāpes (28,8 %), reiboni (15,2 %), apjukuma stāvokli (13,0 %), bezmiegu (9,8 %), trauksmi (8,2 %), trīci (8,2 %) un miegainību (6,5 %). Citas neiroloģiskas nevēlamās reakcijas, kas radās retāk un tiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām, ietvēra afāziju (4,3 %) un encefalopātiju (4,3 %).

Pētnieka identificētu neirotoksicitāti, kas bija primārā metode ar CAR T šūnu saistītas neirotoksicitātes novērtēšanai KarMMA pētījumā, novēroja tikai 18,0 % no 128 pacientiem, kuri saņēma Abecma, t. sk. 3. pakāpi novēroja 3,1 % pacientu (4. vai 5. pakāpes notikumu nebija). Laika mediāna līdz pirmā notikuma sākumam bija 2 dienas (diapazons: 1–10). Ilguma mediāna bija 3 dienas (diapazons: 1–26). Kopumā 7,8 % pacientu saņēma vismaz 1 kortikosteroīdu devu ar CAR T šūnām saistītas neirotoksicitātes ārstēšanai, savukārt, kad mērķa deva bija 450×10^6 CAR pozitīvas T šūnas, 14,8 % pacientu saņēma vismaz 1 kortikosteroīdu devu. Pētnieka identificētas neirotoksicitātes biežākās izpausmes bija apjukums (9,4 %), encefalopātija (5,5 %), afāzija (4,7 %), halucinācijas (3,1 %) un psihiskā stāvokļa izmaiņas (3,1 %). Norādījumus par uzraudzību un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Infekcijas un febrila neitropēnija

Apkopotajos pētījumos infekcijas novēroja 71,2 % pacientu. 3. vai 4. pakāpes infekcijas radās 23,4 % pacientu. 3. vai 4. pakāpes infekcijas ar nenoteiktu patogēnu novēroja 17,9 %, vīrusu infekcijas – 7,1 %, baktēriju infekcijas – 3,8 % un sēnīšu infekcijas – 0,5 % pacientu. Nenoteikta patogēna letālas infekcijas radās 1,6 % pacientu, bet 0,5 % pacientu radās letāla sēnīšu vai vīrusu infekcija. Norādījumus par uzraudzību un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Febrilu neitropēniju (3. vai 4. pakāpes) novēroja 14,7 % pacientu pēc Abecma infūzijas. Febrila neitropēnija var būt vienlaicīgi ar CRS. Norādījumus par uzraudzību un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Ilgstoša citopēnija

Pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas un Abecma infūzijas pacientiem var būt ilgstoša citopēnija. Apkopotajos pētījumos 34,8 % no 178 pacientiem, kuriem bija 3. vai 4. pakāpes neitropēnija, un 72,7 % no 110 pacientiem, kuriem bija 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnija pirmajā

mēnesī pēc Abecma infūzijas, tā nebija izzudusi pirmā mēneša pēdējā novērtējumā. No 62 pacientiem ar neitropēniju, kas nebija pārgājusi 1. mēnesī, 82,3 % atveseļojās pēc 3. vai 4. pakāpes neitropēnijas, bet atveseļošanās mediānas laiks pēc Abecma infūzijas bija 1,9 mēneši. No 80 pacientiem ar trombocitopēniju, kas nebija pārgājusi 1. mēnesī, 71,3 % atveseļojās pēc 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnijas ar atveseļošanās mediānas laiku 2,2 mēneši. Norādījumus par uzraudzību un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Hipogammaglobulinēmija

Apkopotajos pētījumos hipogammaglobulinēmiju novēroja 19,6 % ar Abecma ārstēto pacientu. Laika mediāna līdz tās sākumam bija 100 dienu (diapazons: no 15 līdz 326). Norādījumus par uzraudzību un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Imunogenitāte

Abecma var ierosināt anti-CAR antivielu veidošanos. Klīniskajos pētījumos Abecma humorālā imunogenitāte tika mērīta, nosakot anti-CAR antivielas serumā pirms un pēc ievadīšanas. Apkopotajos pētījumos 4,3 % pacientu tika konstatētas antivielas pret CAR pirms infūzijas, un 50,5 % pacientu tika konstatētas antivielas pret CAR pēc infūzijas. Nav pierādījumu, ka anti-CAR antivielu klātbūtne pirms vai pēc infūzijas ietekmē šūnu ekspansiju, Abecma drošumu vai efektivitāti.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dati par Abecma pārdozēšanu ir ierobežoti.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: vēl nav piešķirta; ATĶ kods: vēl nav piešķirts.

Darbības mehānisms

Abecma ir himēriska antigēna receptora (CAR) pozitīva T šūnu terapija, kuras mērķis ir B šūnu nobriešanas antigēns (BCMA), kas tiek ekspresēts uz normālu un ļaundabīgu plazmas šūnu virsmas. CAR konstruēts ietver anti-BCMA scFv mērķēšanas domēnu antigēnu specifiskumam, transmembrānu domēnu, CD3-zeta T šūnu aktivizācijas domēnu un 4-1BB kostimulācijas domēnu. Antigēna specifiska Abecma aktivizācija izraisa CAR pozitīvu T šūnu proliferāciju, citokīnu sekrēciju un sekojošu citolītisku BCMA ekspresējošo šūnu iznīcināšanu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

KarMMA bija atklāts, vienas grupas, daudzcentru pētījums, kurā novērtēja Abecma efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu, kuri iepriekš saņēmuši vismaz 3 antimielomas terapijas, tostarp imūnmodulējošu līdzekli, proteasomu inhibitoru un anti-CD38 antivielu, un kuri bija refraktīvi pret pēdējo ārstēšanas shēmu. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar CNS iesaisti mielomas gadījumā vai pacienti, kuriem anamnēzē bija citas BCMA mērķterapijas, alogēnas SCT vai iepriekšējas gēnu terapijas, kas balstīta uz vai citu ģenētiski modificētu T šūnu terapiju, saņemšana. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar CNS traucējumiem

anamnēzē (piemēram, krampjiem), neatbilstošiem aknu, nieru, kaulu smadzeņu darbības rādītājiem, sirds, plaušu darbības rādītājiem vai nepabeigtu ārstēšanu ar imūnsupresantiem.

Pētījums ietvēra iepriekšēju ārstēšanu (skrīningu, leikoferēzi un savienojošo terapiju [ja nepieciešama]); ārstēšanu (limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju un Abecma infūziju), kā arī pēcārstēšanu (nepabeigtu) vismaz 24 mēnešus pēc Abecma infūzijas vai līdz dokumentētai slimības progresēšanai atkarībā no tā, kurš bija ilgāks. Limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas periods bija viens 3 dienu ciklofosfamīda (300 mg/m² IV infūzija katru dienu 3 dienas) un fludarabīna (30 mg/m² IV infūzija katru dienu 3 dienas) cikls, kas sākas 5 dienas pirms mērķa Abecma infūzijas datuma. Pacienti tika hospitalizēti 14 dienas pēc Abecma infūzijas, lai uzraudzītu un pārvaldītu iespējamo CRS un neirotoksicitātes rādītājus.

No 140 iekļautajiem pacientiem (t. i., kuriem tika veikta leikoferēze) 128 pacienti saņēma Abecma infūziju. No 140 pacientiem tikai viens nesaņēma zāles ražošanas kļūmju dēļ. Vienpadsmit citi pacienti netika ārstēti ar Abecma, ņemot vērā ārsta lēmumu (n = 3), pacienta izslēgšanu (n = 4), nevēlamās blakusparādības (n = 1), progresējošu slimību (n = 1) vai nāvi (n = 2) pirms Abecma lietošanas.

Pretvēža terapija slimības ierobežošanai (savienojoša) bija atļauta starp aferēzi un limfocītu skaitu samazināšanu, kad pēdējā deva tika ievadīta vismaz 14 dienas pirms limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas uzsākšanas. No 128 pacientiem, kas tika ārstēti ar Abecma, lielākā daļa pacientu (87,5 %) pēc pētnieka ieskatiem saņēma pretvēža terapiju slimības kontrolei.

Klīniskajā pētījumā noteiktā deva bija 150, 300 vai 450 x 10⁶ CAR pozitīvas T šūnas vienā infūzijā. Atļautais devu diapazons bija no 150 līdz 540 x 10⁶ CAR pozitīvas T šūnas. 4. tabulā parādīts mērķa devu līmenis, kāds tika izmantots klīniskajā pētījumā, pamatojoties uz kopējo CAR pozitīvo T šūnu skaitu, un atbilstošais faktiski ievadīto devu diapazons, kas definēts kā CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas.

4. tabula. Kopējā CAR pozitīvo T šūnu deva ar atbilstošu CAR pozitīvo dzīvotspējīgo T šūnu devas diapazonu (x 10⁶)

Mērķa deva, pamatojoties uz kopējo CAR pozitīvo T šūnu skaitu, ieskaitot gan dzīvotspējīgas, gan dzīvotnespējīgas šūnas (x 10 ⁶)	CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas (x 10 ⁶) (min., maks.)
150	no 133 līdz 181
300	no 254 līdz 299
450	no 307 līdz 485

5. tabulā apkopots pacienta un slimības raksturojums sākumstāvoklī pētījumā iekļautajai un ārstētajai populācijai.

5. tabula. Pētījuma populācijas sākumstāvokļa demogrāfiskais/slimības raksturojums

Raksturlielums	Kopumā iekļautie pacienti (N = 140)	Kopējais ārstēto pacientu skaits (N = 128)
Vecums (gadi)		
Mediāna (min.; maks.)	60,5 (33, 78)	60,5 (33, 78)
≥ 65 gadi, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 gadi, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Vīriešu dzimuma pārstāvji, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Rase, n (%)		

Raksturlielums	Kopumā iekļautie pacienti (N = 140)	Kopējais ārstēto pacientu skaits (N = 128)
Aziātu	3 (2,1)	3 (2,3)
Melnādainā	8 (5,7)	6 (4,7)
Baltādainā	113 (80,7)	103 (80,5)
Austrumu kooperatīvās onkoloģijas grupas (ECOG) veiktspējas statuss, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2. ^a	3 (2,1)	3 (2,3)
Pacienti ar ekstramedulāro plazmacitomu, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Laiks kopš sākotnējās diagnozes (gadi), mediānas (min., maks.)	6 (1,0, 17,9)	6 (1,0, 17,9)
Iepriekš veikta cilmes šūnu transplantācija, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Sākmstāvokļa paaugstināts citoģenētiskais risks^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Pārskatītā ISS stadija sākmstāvoklī (atvasinātā)^d, n (%)		
I posms	14 (10,0)	14 (10,9)
II posms	97 (69,3)	90 (70,3)
III posms	26 (18,6)	21 (16,4)
Nezināms	3 (2,1)	3 (2,3)
Iepriekš lietoto pretmielomas terapiju skaits^e, mediāna (min., maks.)	6 (3, 17)	6 (3, 16)
Trīskārši refraktāra^f, n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Kreatinīna klīrens (ml/min), n (%)		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 līdz < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 līdz < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
no 60 līdz < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

max = maksimums; min = minimums

^a Šiem pacientiem bija ECOG rezultāts < 2 atbilstības atlases laikā, bet pēc tam tie samazinājās līdz ECOG rādītājiem ≥ 2 sākmstāvoklī pirms limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas sākuma.

^b Sākmstāvokļa citoģenētiskā anomālija balstījās uz sākuma stāvokļa citoģenētiku no centrālās laboratorijas, ja tā bija pieejama. Ja centrālās laboratorijas dati nebija pieejami vai nebija zināmi, tika izmantota citoģenētika pirms skrīninga.

^c Augsts risks definēts kā delēcija hromosomā 17p (del[17p]), translokācija, kas ietver hromosomu 4 un 14 (t[4;14]) vai translokācija, kas ietver hromosomu 14 un 16 (t[14;16]).

^d Pārskatītā ISS tika iegūta, izmantojot ISS sākmstāvokļa fāzi, citogēnu anomāliju un seruma laktāta dehidrogenāzi.

^e Indukcija ar vai bez hematopoētiskās cilmes šūnu transplantācijas un ar vai bez uzturošās terapijas tika uzskatīta par vienu terapiju.

^f Trīskārši refraktāru slimību definē kā slimību, kas ir refraktāra pret imūnmodulējošu līdzekli, proteasomu inhibitoru un anti-CD38 antivielu.

Vidējais laiks no leikoferēzes līdz zāļu pieejamībai bija 32 dienas (24–55 dienas) un vidējais laiks no leikoferēzes līdz infūzijai bija 40 dienas (33–79 dienas). Mediānā faktiskā deva, kas tika saņemta visās klīniskajā pētījumā paredzētajās devās, bija $315,3 \times 10^6$ CAR pozitīvas T šūnas (diapazons 150,5–518,4).

Efektivitāte tika novērtēta, pamatojoties uz kopējo atbildes reakcijas rādītāju (ORR), pilnīgas atbildes reakcijas rādītāju (CR) un atbildes reakcijas ilgumu (DOR), ko noteikusi neatkarīga pārskatīšanas komiteja. Citi efektivitātes mērķa kritēriji iekļāva minimālo atlikušo slimību (MRD), izmantojot nākamās paaudzes sekvencēšanu (NGS).

Efektivitātes rezultāti visām klīniskajā pētījumā paredzētajām devām (no 150 līdz 450 x 10⁶ CAR pozitīvas T šūnas) ir parādīti 6. tabulā. Novērošanas ilguma mediāna visiem ar Abecma ārstētajiem pacientiem bija 19,94 mēneši.

6. tabula. Efektivitātes kopsavilkums, pamatojoties uz KarMMA pētījumu

	Iekļauti ^a (N = 140)	Ārstēta populācija Mērķa Abecma deva (CAR pozitīvas T šūnas)			
		150 x 10 ^{6b} (N = 4)	300 x 10 ⁶ (N = 70)	450 x 10 ⁶ (N = 54)	Kopā 50 līdz 450 x 10 ⁶ (N = 128)
Vispārējās atbildes reakcijas rādītājs (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
95 % TI ^c	59,4, 74,9	6,8, 93,2	56,4, 79,1	68,6, 90,7	65,8, 81,1
CR vai labāks, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
95 % TI ^c	22,4, 37,6	0,6, 80,6	18,4, 40,6	25,9, 53,1	24,7, 40,9
VGPR vai labāks, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
95 % TI ^c	40,3, 56,9	6,8, 93,2	32,4, 56,7	50,6, 77,3	44,5, 61,8
MRD negatīvais statuss^d un ≥ CR					
Pamatojoties uz ārstētajiem pacientiem	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
95 % TI	–	0,6, 80,6	14,8, 36,0	15,0, 39,7	17,8, 33,4
Laiks līdz atbildes reakcijai, n	94	2	48	44	94
Mediāna (mēneši)	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
Reakcijas ilgums (PR vai labāks)^e, n	94	2	48	44	94
Mediāna (mēneši)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
95 % TI	8,0, 11,4	2,8, 28,8	5,4, 11,0	10,3, 17,0	8,0, 11,4

CAR = himēriska antigēna receptors; TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga reakcija; MRD = minimāla reziduāla slimība; NE = nav nosakāms; PR = daļēja reakcija; sCR = stingra pilnīga reakcija; VGPR = ļoti laba daļēja reakcija.

^a Visi pacienti, kuriem tika veikta leikoferēze.

^b 150 x 10⁶ CAR pozitīvo T šūnu deva neietilpst apstiprinātajā devu diapazonā.

^c Attiecībā uz „Kopējo (ārstēto populāciju” un „Pētījumā iekļauto populāciju”): Valda (*Wald*) TI; atsevišķu mērķa devu līmeņiem: Precīzs Klopera–Pīrsona (*Clopper-Pearson*) TI.

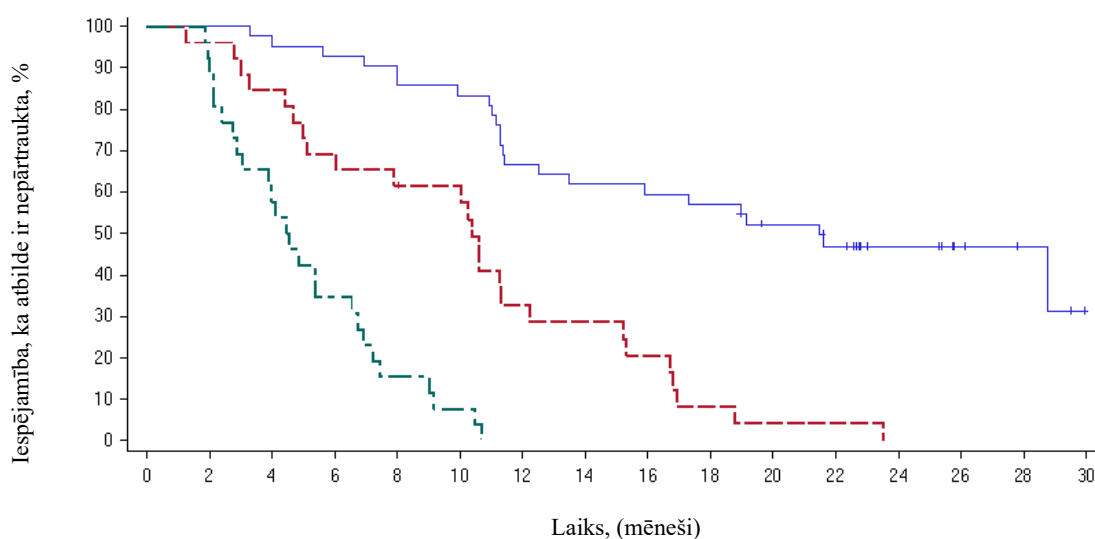
^d Pamatojoties uz 10⁻⁵ sliekšni, izmantojot nākamās paaudzes sekvencēšanas testu. 95 % TI MRD negatīvā procentuālajai daļai izmanto Klopera–Pīrsona *Clopper-Pearson* precīzo TI atsevišķu mērķa devu līmeņiem, kā arī ārstētajai populācijai.

^e Mediāna un 95 % TI pamatojas uz Kaplana-Meijera pieeju.

Piezīme: Mērķa deva ir 450 x 10⁶ CAR pozitīvas T šūnas diapazonā no 150 līdz 540 x 10⁶ CAR pozitīvas T šūnas. 150 x 10⁶ CAR pozitīvo T šūnu deva neietilpst apstiprinātajā devu diapazonā.

Kaplāna-Meijera vislabākās kopējās atbildes reakcijas ilguma līkne ir parādīta 1. attēlā.

1. attēls. Kaplāna-Meijera atbildes reakcijas ilguma līkne, pamatojoties uz neatkarīgas atbildes komitejas veiktu pārskatīšanu saskaņā ar IMWG kritērijiem – pēc vislabākās kopējās atbildes reakcijas (ar Abecma ārstēta populācija)



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

— CR vai labāk: pētāmās personas: 42, notikumi: 23, mediāna: 21,45 (95 % TI: 12,52; NE)
- - - VGPR: pētāmās personas: 26, notikumi: 25, mediāna: 10,38 (95 % TI: 5,09; 12,22)
- - - PR: pētāmās personas: 26, notikumi: 26, mediāna: 4,50 (95 % TI: 2,86; 6,54)

TI = ticamības intervāls; IMWG = starptautiskā mielomas darba grupa; NE = nav novērtējams. Divi pacienti, kuri saņēma 150 x 10⁶ CAR pozitīvo T šūnu devu, kas neietilpst apstiprinātajā devu diapazonā, ir iekļauti 1. attēlā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Klīniskajā pētījumā ar Abecma 48 (34,3 %) pacienti KarMMa pētījumā bija 65 gadus veci vai vecāki, un 5 (3,6 %) bija 75 gadus veci vai vecāki (skatīt 5. tabulu). Šiem pacientiem un pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem, netika novērotas klīniski nozīmīgas Abecma drošuma vai efektivitātes atšķirības.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus zālēm Abecma visās pediātriskās populācijas apakšgrupās ar nobriedušu B šūnu audzēju ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc Abecma infūzijas notiek CAR pozitīvo T šūnu proliferācija un ātra vairākkārtēja logaritmiska ekspansija, kam seko bieksponeciāla samazināšanās. Maksimālās ekspansijas perifēriskajās asinīs laika mediāna (T_{max}) bija 11 dienas pēc infūzijas.

Abecma var saglabāties perifērajās asinīs līdz 1 gadam pēc infūzijas.

Abecma transgēna līmenis bija pozitīvi saistīts ar objektīvu audzēja atbildes reakciju (daļēja vai labāka reakcija). C_{max} līmeņa mediāna pacientiem ar atbildes reakciju (N = 93) bija aptuveni 4,5 reizes lielāka par šo līmeni pacientiem bez atbildes reakcijas (N = 34). $AUC_{0-28 \text{ dienas}}$ mediāna pacientiem ar atbildes reakciju (N = 93) bija aptuveni 5,5 reizes lielāka nekā pacientiem bez atbildes reakcijas (N = 32).

Īpašas populācijas

Nieru un aknu darbības traucējumi

Aknu un nieru darbības traucējumu pētījumi ar Abecma netika veikti.

Vecuma, svara, dzimuma vai rases ietekme

Vecums (diapazons: 33–78 gadi) neietekmēja Abecma ekspansijas parametrus. Abecma farmakokinētika pacientiem līdz 18 gadu vecumam nav novērtēta.

Pacientiem ar mazāku ķermeņa masu bija lielāka šūnu ekspansija. Šūnu farmakokinētiskās ekspansijas izteiktās variabilitātes dēļ ķermeņa masas ietekme uz Abecma ekspansijas parametriem kopumā netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Dzimums neietekmēja Abecma ekspansijas parametrus.

Rasei un etniskajai piederībai nebija būtiskas ietekmes uz Abecma ekspansijas parametriem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Abecma satur ar inženierijas metodēm pārveidotas cilvēka T šūnas, tāpēc nav atbilstošu *in vitro* tesu, *ex vivo* modeļu vai *in vivo* modeļu, ar kuru palīdzību varētu precīzi novērtēt šo cilvēka izcelsmes zāļu toksikoloģiskās īpašības. Tādēļ zāļu izstrādē izmantotie tradicionālie toksikoloģijas pētījumi netika veikti. Genotoksitātes testi un kancerogenitātes pētījumi netika veikti.

In vitro ekspansijas pētījumi, izmantojot no veselīgiem donoriem un pacientiem materiālu, neuzrādīja nekādus transformācijas un/vai imortalizācijas pierādījumus un neuzrādīja atvieglotu integrāciju Abecma T šūnu gēnu tuvumā.

Ņemot vērā zāļu īpašības, netika veikti neklīniskie pētījumi par fertilitāti, reproduktivitāti un attīstību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

CryoStor CS10
Nātrija hlorīds
Nātrija glikonāts
Nātrija acetāta trihidrāts
Kālija hlorīds
Magnija hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Abecma ir stabils 1 gadu, ja to uzglabā šķidrā slāpekļa tvaiku fāzē ($\leq -130 \text{ }^\circ\text{C}$).

Katrs infūzijas maiss jāievada 1 stundas laikā pēc atkausēšanas. Pēc atkausēšanas infūzijai paredzētais šķīdums ir jāuzglabā istabas temperatūrā (20–25 °C).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt šķidrā slāpekļa tvaiku fāzē (≤ -130 °C) un jāpaliek sasaldētam, līdz pacients ir gatavs ārstēšanai, lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadītas dzīvotspējīgas dzīvas autologas šūnas. Pēc atkausēšanas šīs zāles NEDRĪKST atkārtoti sasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atkausēšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Etilēna vinilacetāta krioglobāšanas maiss(-i) ar noslēgtu papildu stobriņu, kas satur 10–30 ml (50 ml maiss), 30–70 ml (250 ml maiss) vai 55–100 ml (500 ml maiss) šūnu dispersijas.

Katrs krioglobāšanas maiss ir atsevišķi iepakots metāla kasetnē.

Viena individuāla terapeitiskā deva sastāv no viena vai vairākiem vienāda izmēra un pildījuma tilpuma infūzijas maisa(-iem).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Abecma ārstēšanas centra ietvaros jātransportē slēgtos, pret plīsumiem un noplūdi drošos konteineros.

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Veselības aprūpes speciālistiem, kuri strādā ar Abecma, jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi (jālieto cimdi un brilles), lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnesšanas.

Sagatavošana ievadīšanai

Pirms Abecma infūzijas jāpārlicinās, ka pacienta identitāte atbilst pacienta identifikatoriem uz Abecma kasetnes(-ēm), infūzijas maisa(-iem) un infūzijas izlaides sertifikāta (RfIC). Abecma infūzijas maisu nedrīkst izņemt no kasetnes, ja pacienta specifiskajā uzlīmē sniegtā informācija neatbilst paredzētajam pacientam. Ja pastāv jebkādas neatbilstības starp etiķetēm un pacienta identifikatoriem, nekavējoties jāsaazinās ar uzņēmumu.

Ja ārstniecībai ir saņemts vairāk nekā viens infūzijas maiss, katrs infūzijas maiss jāatkausē pa vienam. Abecma atkausēšanas un infūzijas laikam jābūt koordinētam. Infūzijas sākuma laiks jāapstiprina iepriekš un jāpielāgo atkausēšanai, lai Abecma būtu pieejamas infūzijai, kad pacients ir gatavs.

Atkausēšana

- Pirms atkausēšanas izņemiet Abecma infūzijas maisu no kasetnes un pārbaudiet, vai infūzijas maiss nav bojāts, piemēram, nav plīsumu vai plaisu. Ja infūzijas maiss izskatās bojāts vai tam ir noplūde, to nedrīkst izmantot infūzijai, un tas ir jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes izlietotajiem materiāliem.
- Ievietojiet infūzijas maisu otrā sterilā maisā.
- Atkausējiet Abecma aptuveni 37 °C temperatūrā, izmantojot apstiprinātu atkausēšanas ierīci vai ūdens vannu, līdz infūzijas maisā nav redzams ledus. Saudzīgi sajauciet maisa saturu, lai izkliedētu šūnu materiāla sabiezējumus. Ja paliek redzami šūnu sabiezējumi, turpiniet saudzīgi sajaukt maisa saturu. Nelieliem šūnu materiāla sabiezējumiem vajadzētu izkliedēties, saudzīgi sajaucot. Pirms infūzijas neskalojiet, necentrifugējiet un/vai atkārtoti nesuspendējiet Abecma jaunā vidē.

Abecma ievadīšana

- Pirms infūzijas uzsākšanas uzpildiet infūzijas caurulītes ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.
- Abecma infūzija jāveic 1 stundas laikā no atkausēšanas sākuma ar tādu gravitācijas noteiktu ātrumu, kāds ir panesams.
- Kad viss infūzijas maisa saturs ir ievadīts, izskalojiet caurulītes ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām ar tādu pašu infūzijas ātrumu, lai nodrošinātu, ka visas zāles tiek ievadītas.
- Rīkojieties saskaņā ar to pašu procedūru visiem nākamajiem identificētā pacienta infūzijas maisiem.

Piesardzības pasākumi, kas jāievēro, likvidējot zāles

Neizlietotās zāles un visi materiāli, kas bijuši saskarē ar Abecma (cietie un šķidrie atkritumi), jāpārstrādā un jāiznīcina kā iespējami infekciozi atkritumi, atbilstoši vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes izlietotajiem materiāliem.

Nejauša saskare

Ja bijusi nejauša saskare, jāievēro vietējās vadlīnijas par cilvēka izcelsmes izlietotajiem materiāliem. Darba virsmas un materiāli, kas varētu būt bijuši saskarē ar Abecma, jādezinficē ar atbilstošu dezinfekcijas līdzekli.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1539/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 18. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Celgene Corporation
Building S12
556 Morris Avenue
Summit, NJ 07901
Amerikas Savienotās Valstis

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Galvenie elementi:

Tocilizumaba pieejamība un centra kvalifikācija, izmantojot kontrolētās izplatīšanas programmu

RAĪ nodrošinās, ka slimnīcas un ar tām saistītie centri, kas izplata Abecma, ir kvalificēti saskaņā ar apstiprināto kontrolētās izplatīšanas programmu.

- Tūlītējas piekļuves nodrošināšana vienai tocilizumaba devai centrā vienam pacientam pirms Abecma infūzijas. Ārstēšanas centram jābūt piekļuvei papildu tocilizumaba devai 8 stundu laikā pēc katras iepriekšējās devas lietošanas. Izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā, piekļuves nodrošināšana piemērotiem tocilizumaba aizstājļidzekļiem CRS ārstēšanai centrā.
- Pacienta ārstēšanā iesaistītie veselības aprūpes speciālisti (VAS) ir pabeiguši izglītojošo programmu.

Izglītojošā programma

Pirms Abecma laišanas tirgū katrā dalībvalstī RAĪ ar valsts kompetento iestādi jāaskaņo izglītojošo materiālu saturs un formāts.

Veselības aprūpes speciālistu izglītojošā programma

Visiem veselības aprūpes speciālistiem, kas gatavojas parakstīt, izplatīt un lietot Abecma, ir jābūt izsniegtam veselības aprūpes speciālistu ceļvedim, kurā jābūt informācijai par:

- CRS un būtisku neiroloģisko nevēlamo blakusparādību atklāšanu;
- piemērotu CRS un būtisku neiroloģisko nevēlamo blakusparādību ārstēšanu;
- adekvātu CRS un būtisku neiroloģisku reakciju uzraudzību;
- visas būtiskās informācijas sniegšanu pacientiem;
- tūlītējas piekļuves nodrošināšanu vienai tocilizumaba devai centrā vienam pacientam pirms Abecma infūzijas. Ārstēšanas centram jābūt piekļuvei papildu tocilizumaba devai 8 stundu laikā pēc katras iepriekšējās devas lietošanas. Izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā, nodrošiniet piekļuvi piemērotiem tocilizumaba aizstājļidzekļiem CRS ārstēšanai centrā;
- kontaktinformācija audzēja paraugu testēšanai pēc tam, kad rodas sekundārs T šūnu izcelsmes ļaundabīgs audzējs;
- ilgtermiņa drošuma un efektivitātes novērošanas pētījumu un par ieguldījuma nozīmi šādā pētījumā;
- nevēlamo blakusparādību adekvātas un atbilstošas paziņošanas nodrošināšanu;
- detalizētas informācijas sniegšanu par atkausēšanas norādījumiem.

Pacienta izglītojošā programma

Visiem pacientiem, kuri saņem Abecma, jāizsniedz pacienta kartīte, kurā jāiekļauj šāda galvenā informācija:

- ar Abecma saistīti CRS un būtisku neiroloģisko nevēlamo blakusparādību riski;
- nepieciešamība nekavējoties ziņot ārstējošajam ārstam par iespējamiem CRS un NT simptomiem;
- nepieciešamība vismaz 4 nedēļas pēc Abecma infūzijas uzturēties netālu no vietas, kur ievadīja Abecma;
- nepieciešamība visu laiku nēsāt līdz pacienta kartīti;
- atgādinājums pacientiem parādīt pacienta kartīti visiem VAS, tai skaitā ārkārtas apstākļos, un ziņā VAS, ka pacients lieto Abecma;
- ailītes, kurās var ierakstīt zāļu parakstītāja kontaktinformāciju un sērijas numuru.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai turpinātu raksturot Abecma ilgtermiņa efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu, kuri iepriekš saņēmuši vismaz trīs terapijas, tostarp imūnmodulējošu līdzekli, proteasomu inhibitoru un anti-CD38 antivielu, un kuru slimība pēdējās terapijas laikā ir progresējusi, RAĪ atbilstoši saskaņotam protokolam jāveic prospektīvs pētījums un jāiesniedz tā rezultātus, pamatojoties uz reģistra datiem.	Starpposma ziņojumi jāiesniedz saskaņā ar RPP. Galīgais ziņojums: Q1 2043

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu Abecma efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu, kuri saņēmuši vismaz trīs iepriekšējās terapijas, RAĪ jāiesniedz rezultāti no 3. fāzes pētījuma KarMMA-3 (MM-003), kurā Abecma efektivitāte un drošums tiek salīdzināti ar standarta ārstēšanas shēmām pacientiem ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu.	2024. gada janvāris

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KONTEINERS (KASETNE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Abecma 260–500 x 10⁶ šūnu dispersija infūzijām
idecabtagene vicleucel (CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Autologās cilvēka T šūnas, kas ģenētiski modificētas *ex vivo*, izmantojot lentivīrusu vektoru, kas kodē himērisko antigēna receptoru (CAR), kas atpazīst BCMA.
Satur 260–500 x 10⁶ CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: CryoStor CS10, nātrija hlorīdu, nātrija glikonātu, nātrija acetāta trihidrātu, kālija hlorīdu, magnija hlorīdu, ūdeni injekcijām. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām
10–30 ml maisā
30–70 ml maisā
55–100 ml maisā

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Neapstarot.
Intravenozai lietošanai.
Atkausēšanas laikā uzmanīgi sajauciet maisa saturu.
NELIETOT leukocītus aizturošu filtru.
STOP! Pārbaudīt pacienta ID.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai autologai lietošanai.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt sasaldētu šķidrā slāpekļa tvaika fāzē ($\leq -130\text{ °C}$).
Neatkausēt šīs zāles, kamēr nav pienācis lietošanas laiks.
Nesasaldēt atkārtoti.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas cilvēka asins šūnas.
Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes izlietotajiem materiāliem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1539/001

13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS**SEC:**

Vārds:

Uzvārds:

Pacienta dzimšanas datums:

Aph ID/DIN:

PIEVIENOJIES:

Lot:

Maisa ID:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

INFŪZIJAS MAISS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Abecma 260–500 x 10⁶ šūnu dispersija infūzijām
idecabtagene vicleucel (CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Autologās cilvēka T šūnas, kas ģenētiski modificētas *ex vivo*, izmantojot lentivīrusu vektoru, kas kodē himērisko antigēna receptoru (CAR), kas atpazīst BCMA.
Satur 260–500 x 10⁶ CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: CryoStor CS10, nātrija hlorīdu, nātrija glikonātu, nātrija acetāta trihidrātu, kālija hlorīdu, magnija hlorīdu, ūdeni injekcijām. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām
10–30 ml maisā
30–70 ml maisā
55–100 ml maisā

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Neapstarot.
Intravenozai lietošanai.
Atkausēšanas laikā uzmanīgi sajauciet maisa saturu.
NELIETOT leikocītus aizturošu filtru.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai autologai lietošanai.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt sasaldētu šķidrā slāpekļa tvaika fāzē (≤ -130 °C).
Neatkausēt šīs zāles, kamēr nav pienācis lietošanas laiks.
Nesasaldēt atkārtoti.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas cilvēka asins šūnas.
Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes izlietotajiem materiāliem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1539/001

13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Vārds:
Uzvārds:
Pacienta dzimšanas datums:
Aph ID/DIN:
PIEVIENOJIES:
Lot:
Maisa ID:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA INFŪZIJAS ATĻAUJAS SERTIFIKĀTĀ (RfIC), KURŠ PIEVIENOTS KATRAM SŪTĪJUMAM VIENAM PACIENTAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Abecma 260–500 x 10⁶ šūnu dispersija infūzijām
idecabtagene vicleucel (CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Autologās cilvēka T šūnas, kas ģenētiski modificētas *ex vivo*, izmantojot lentivīrusu vektoru, kas kodē himērisko antigēna receptoru (CAR), kas atpazīst BCMA.

3. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS UN ZĀĻU DEVA

Maisa ID ievadīšanai	Faktiskais uzpildes tilpums (ml)*	CAR+ dzīvotspējīgo T šūnu skaits maisā
Maisa ID		
Maisa ID <input type="checkbox"/> Nav piemērojams		
Maisa ID <input type="checkbox"/> Nav piemērojams		
Maisa ID <input type="checkbox"/> Nav piemērojams		
Maisa ID <input type="checkbox"/> Nav piemērojams		
Maisa ID <input type="checkbox"/> Nav piemērojams		
Maisa ID <input type="checkbox"/> Nav piemērojams		
Maisa ID <input type="checkbox"/> Nav piemērojams		
Kopējais maisu skaits ievadīšanai	Kopējais devas tilpums	Deva (kopējais CAR+ dzīvotspējīgo T šūnu skaits)

* Faktiskais tilpums ir zāļu tilpums katrā maisā, un tas var nesaskanēt ar mērķa tilpumu, kas norādīts marķējumā uz zāļu maisa.

4. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

5. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

SAGLABĀJIET ŠO DOKUMENTU UN TURIET TO PIEEJAMU ABECMA SAGATAVOŠANAS IEVADĪŠANAI LAIKĀ.

Tikai autologai lietošanai.

6. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nav piemērojams.

7. DERĪGUMA TERMIŅŠ UN CITA SĒRIJSPECIFISKA INFORMĀCIJA

Informācija par zālēm un devām

Ražotājs:	
Ražošanas datums:	
Derīguma termiņš:	
Šūnu dzīvotspēja procentos:	

8. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas cilvēka asins šūnas. Rīkojoties ar neizmantotajām zālēm vai izlietotajiem materiāliem, jāievēro vietējās vadlīnijas par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes izlietotajiem materiāliem.

9. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Informācija par pacientu

Vārds:		Uzvārds:	
Dzimšanas datums:		Sērijas numurs:	
PIEVIENOJIES:		Valsts:	
APH ID/DIN:			
SEC:			

10. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1539/001

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Abecma 260–500 x 10⁶ šūnu dispersija infūzijai *idecabtagene vicleucel* (CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts iedos Jums pacienta brīdinājuma kartīti. Rūpīgi to izlasiet un ievērojiet tajā sniegtos norādījumus.
- Apmeklējot savu ārstu vai medmāsu vai dodoties uz slimnīcu, vienmēr uzrādiet pacienta brīdinājuma kartīti.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsei.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Abecma un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Abecma lietošanas
3. Kā lietot Abecma
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Abecma
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Abecma un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Abecma

Abecma ir tāda veida zāles, ko sauc par “ģenētiski modificētu šūnu terapiju”. Šo zāļu aktīvā viela ir idecabtagēna vikleicels, kas tiek izgatavota no Jūsu paša baltajām asins šūnām, sauktām par T šūnām.

Kādam nolūkam Abecma lieto

Abecma lieto, lai ārstētu pieaugušos ar multiplo mielomu, kas ir kaulu smadzeņu vēzis. To lieto, ja iepriekšējie vēža ārstēšanas veidi nav palīdzējuši vai ja vēzis ir atjaunojies.

Kā Abecma darbojas

Baltās asins šūnas tiek ņemtas no Jūsu asinīm un tiek ģenētiski modificētas, lai tās varētu mērķēt uz mielomas šūnām Jūsu organismā.

Kad Abecma tiek ievadīts Jūsu asinīs, modificētās baltās asins šūnas iznīcina mielomas šūnas.

2. Kas Jums jāzina pirms Abecma lietošanas

Nelietojiet Abecma šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret aktīvo vielu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, konsultējieties ar savu ārstu.
- ja Jums ir alerģija pret kādu no sastāvdaļām zālēs, ko Jums lieto limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas ietvaros, ko izmanto, lai sagatavotu Jūsu organismu ārstēšanai ar Abecma.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Abecma lietošanas Jums jāpasaka ārstam, ja:

- Jums ir jebkādi plaušu vai sirds darbības traucējumi;
- Jums ir zems asinsspiediens;
- pēdējo 4 mēnešu laikā Jums ir veikta cilmes šūnu transplantācija;
- Jums ir “transplantāts pret saimnieku” slimības pazīmes vai simptomi; Tas notiek, kad pārstādītās šūnas vērsas pret Jūsu organismu, izraisot tādus simptomus kā izsitumus, sliktu dūšu, vemšanu, caureju un asiņainus izkārnījumus;
- Jums ir infekcija. Infekcija tiks ārstēta pirms Abecma infūzijas;
- Jūs ievērojāt, ka Jūsu vēža simptomi pasliktinās. Mielomas gadījumā tas var ietvert drudzi, vājuma sajūtu, kaulu sāpes, neizskaidrojamu svara zudumu;
- Jums ir bijusi citomegalovīrusa (CMV) infekcija, B vai C hepatīta vai cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcija;
- Jums ir veikta vakcinācija iepriekšējo 6 nedēļu laikā vai arī plānojat to veikt dažu nākamo mēnešu laikā.

Ja uz Jums var attiecināt jebko no iepriekš minētā (vai neskaidrību gadījumā), pirms Abecma lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Izmeklējumi un pārbaudes

Pirms Abecma lietošanas Jūsu ārsts:

- pārbaudīs plaušas, sirdsdarbību un asinsspiedienu;
- pārbaudīs, vai nav infekcijas pazīmju; jebkuru infekciju ārstēs pirms Abecma ievadīšanas;
- pārbaudīs, vai Jūsu vēzis nepasliktinās;
- pārbaudīs CMV infekciju, B hepatīta, C hepatīta vai HIV infekcijas.

Pēc Abecma saņemšanas

- Ir nopietnas blakusparādības, par kurām Jums nekavējoties jāpastāsta ārstam vai medmāsai un kuru dēļ Jums var būt nepieciešama tūlītēja medicīniska palīdzība. Skatīt 4. punktu, “Nopietnas blakusparādības”.
- Ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu asinsainu, jo var samazināties asins šūnu skaits.
- Vismaz 4 nedēļas Jums jāuzturas netālu no ārstēšanas centra, kurā saņēmat Abecma. Skatīt 3. un 4. punktu.
- Neiziedoiet asinis, orgānus, audus vai šūnas transplantācijai.

Bērni un pusaudži

Abecma nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Abecma

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, kuras iegādātas bez receptes.

Zāles, kas ietekmē imūnsistēmu

Pirms Abecma lietošanas pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja lietojat kādas zāles, kas pavājina imūnsistēmu, piemēram, kortikosteroīdus. Tas ir tāpēc, ka šīs zāles var ietekmēt Abecma iedarbību.

Informāciju par zālēm, kuras Jūs saņemsiet pirms Abecma lietošanas, skatīt 3. punktā.

Vakcinācija

Jums nedrīkst ievadīt noteiktas vakcīnas, ko sauc par dzīvām vakcīnām:

- 6 nedēļas, pirms Jūs saņemat īsu ķīmijterapijas kursu (ko sauc par limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju), kas nepieciešams, lai sagatavotu organismu Abecma saņemšanai;
- ārstēšanas laikā ar Abecma;
- pēc ārstēšanas, kamēr imūnsistēma atjaunojas.

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir nepieciešama vakcinācija.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Tas ir tādēļ, ka Abecma iedarbība grūtniecēm un sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav zināma, un tas var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam vai Jūsu bērnam, kas tiek barots ar krūti.

- Ja esat grūtniece vai domājat, ka pēc ārstēšanas ar Abecma Jums varētu būt grūtniecība, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- Jums tiks veikts grūtniecības tests pirms ārstēšanas uzsākšanas. Abecma drīkst lietot tikai tad, ja rezultāts uzrāda, ka Jums nav grūtniecība.

Pārrunājiet grūtniecību ar ārstu, ja esat saņēmusi Abecma.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekli, neapkalpojiet mehānismus vai neveiciet darbības, kurās Jums nepieciešama modrība, vismaz 8 nedēļas pēc ārstēšanas vai līdz brīdim, kad ārsts pasaka, ka esat pilnībā atveseļojies. Abecma var izraisīt miegainību, apjukumu vai krampjus (lēkmes).

Abecma satur nātriju, kāliju un dimetilsulfoksīdu (DMSO)

Šīs zāles satur līdz 752 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā devā. Tas ir līdzvērtīgi 37,6 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Šīs zāles satur līdz 274 mg kālija katrā devā. Jāievēro pacientiem ar samazinātu nieru funkciju vai pacientiem ar kontrolētu kālija diētu.

Ja Jūs iepriekš neesat bijis pakļauts DMSO iedarbībai, infūzijas pirmajās minūtēs Jūs ir rūpīgi jāuzrauga.

3. Kā lietot Abecma

Asiņu nodošana Abecma izgatavošanai no Jūsu baltajām asinīm šūnām

- Jūsu ārsts paņems zināmu daudzumu Jūsu asiņu, izmantojot caurulīti (katetru) Jūsu vēnā. Daži no Jūsu baltajiem asinšķermenīšiem tiks atdalīti no Jūsu asinīm, un pārējās asinis tiks ievadītas atpakaļ Jūsu organismā. To sauc par "leikoferēzi", un tā var ilgt 3 līdz 6 stundas. Šis process var būt jāatkārto.
- Pēc tam Jūsu baltās asins šūnas tiks sasaldētas un nosūtītas Abecma izgatavošanai.

Citas zāles, kas Jums tiks dotas pirms Abecma

- Dažas dienas pirms Abecma saņemšanas Jums tiks veikts īss ķīmijterapijas kurss. Tas nepieciešams Jūsu esošo balto asinšķermenīšu aizvākšanai.
- Īsi pirms Abecma lietošanas Jums tiks ievadīts paracetamols un prethistamīna zāles. Tas nepieciešams, lai samazinātu infūzijas reakciju un drudža risku.

Kā ievada Abecma

- Ārsts pārbaudīs, vai Abecma tika sagatavotas no Jūsu asinīm, pārbaudot, vai pacienta identitātes informācija uz zāļu etiķetēm atbilst Jūsu informācijai.
- Abecma ievada pilieni infūzijas veidā caur caurulīti Jūsu vēnā.

Pēc Abecma ievadīšanas

- Vismaz 4 nedēļas uzturieties netālu no ārstēšanas centra, kurā saņēmāt Abecma.
- Jūs var uzraudzīt ārstēšanas centrā katru dienu vismaz 10 dienas, lai pārbaudītu, vai Jūsu ārstēšana darbojas, un palīdzētu, ja Jums rodas kādas blakusparādības. Skatīt 2. un 4. punktu.
- Neizdojiet asinis, orgānus, audus vai šūnas transplantācijai.

Ja esat izlaidis vizīti

Zvaniet ārstam vai ārstēšanas centram, cik ātri vien iespējams, lai ieplānotu citu vizīti.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties paziņojiet ārstam, ja Jums rodas kādas no turpmāk minētajām blakusparādībām pēc Abecma saņemšanas. Parasti tās rodas pirmajās 8 nedēļās pēc infūzijas, bet var attīstīties arī vēlāk:

- drudzis, drebuļi, apgrūtināta elpošana, reibonis, nelabums, galvassāpes, paātrināta sirdsdarbība, zems asinsspiediens vai nogurums – šie var būt simptomi citokīnu izdalīšanās sindromam jeb CRS, kas ir nopietns stāvoklis ar iespējami letālu iznākumu;
- apjukums, atmiņas traucējumi, runas grūtības vai runas palēnināšanās, grūtības saprast runu, līdzsvara vai koordinācijas zudums, dezorientācija, samazināta modrība (samazināta apziņa) vai pārmērīga miegainība, samaņas zudums, delīrijs, krampju lēkmes (krampji), trīce vai vājums ar kustību zudumu vienā ķermeņa pusē;
- jebkādas infekcijas pazīmes, kas var ietvert drudzi, drebuļus vai trīci, klepu, elpas trūkumu, ātru elpošanu un ātru pulsu;
- izteikts nogurums vai vājuma sajūta, vai elpas trūkums – tās var būt zema sarkano asinsķermenīšu līmeņa (anēmijas) pazīmes;
- asiņošana vai zilumi, kas vieglāk rodas bez iemesla, tostarp deguna asiņošana vai asiņošana no mutes vai zarnām, kas var būt pazīme zemam trombocītu līmenim asinīs.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas jebkādas no iepriekš minētajām blakusparādībām, jo Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība.

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Enerģijas trūkums;
- augsts asinsspiediens;
- samazināta ēstgriba;
- aizcietējums;
- pietūkušas potītes, rokas, kājas un seja;
- sāpes locītavās;
- mazs leukocītu (neitrofilu, leukocītu un limfocītu) skaits, kas var palielināt infekcijas risku;
- infekcijas, tostarp pneimoniya vai elpceļu, mutes, ādas, urīnceļu vai asins infekcijas, kas var būt bakteriālas, vīrusu vai sēnīšu izraisītas infekcijas;
- laboratorijas analīžu rezultāti, kas uzrāda zemu antivielu līmeni, ko sauc par imūnglobulīniem (hipogammaglobulinēmiju), kas ir svarīgi cīņā ar infekcijām;
- laboratorijas analīžu rezultāti, kas uzrāda samazinātu kalcija, nātrija, magnija, kālija, fosfātu vai albumīnu līmeni, kas var izraisīt nogurumu, muskuļu vājumu vai krampjus vai neregulāru sirdsdarbību;
- laboratorijas analīžu rezultāti, kas uzrāda paaugstinātu aknu enzīmu līmeni (patoloģisks aknu darbības tests) vai paaugstinātu olbaltumvielu (C reaktīvais proteīns) līmeni asinīs, kas var norādīt uz iekaisumu.

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Smags iekaisums, ko izraisa imūnsistēmas aktivizācija, kas var izraisīt nopietnus bojājumus organismam;
- miega traucējumi;
- muskuļu sāpes;
- patoloģiskas ķermeņa kustības vai koordinācijas trūkums;
- nevienmērīga vai neregulāra sirdsdarbība;
- šķidrums plaušās;
- zems skābekļa līmenis asinīs, kas var izraisīt elpas trūkumu, apjukumu vai miegainību.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Abecma**Tālākā informācija paredzēta tikai ārstiem.**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kasetnes marķējuma un infūzijas maisa marķējuma pēc "EXP".

Uzglabāt un transportēt sasaldētā veidā šķidrā slāpekļa tvaika fāzē ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$). Neatkausēt zāles, kamēr tās nav gatavas lietošanai. Nesasaldēt atkārtoti.

Nelietojiet šīs zāles, ja infūziju maiss ir bojāts vai tam ir noplūde.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas cilvēka asins šūnas. Rīkojoties ar neizlietotajām zālēm vai izlietotajiem materiāliem, jāievēro vietējās vadlīnijas par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes izlietotajiem materiāliem.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija**Ko Abecma satur**

- Aktīvā viela ir idekabtagēna vikleicels. Katrs Abecma infūzijas maiss satur idekabtagēna vikleicels autologās T- šūnas, kas ģenētiski modificētas, lai izteiktu anti-BCMA himērisko antigēna receptoru (CAR pozitīvu dzīvotspējīgu T šūnu) dispersiju koncentrācijā, kas atkarīga no sērijas. Viens vai vairāki infūzijas maisi kopā satur no 260 līdz 500×10^6 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir Cryostor CS10, nātrijs hlorīds, nātrijs glikonāts, nātrijs acetāts, trihidrāts, kālija hlorīds, magnija hlorīds, ūdens injekcijām. Skatīt 2. punktu "Abecma satur nātriju, kāliju un DMSO".

Abecma ārējais izskats un iepakojums

Abecma ir bezkrāsaina šūnu dispersija infūzijai, kas tiek piegādāta vienā vai vairākos infūzijas maisos, kas atsevišķi iepakoti metāla kasetnēs. Katrs maiss satur no 10 ml līdz 100 ml šūnu dispersijas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Ļoti svarīgi ir izlasīt visu šīs procedūras saturu pirms Abecma ievadīšanas.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

- Abecma ārstēšanas centra ietvaros jātransportē slēgtos, pret plīsumiem un noplūdi drošos konteineros.
- Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Veselības aprūpes speciālistiem, kas strādā ar Abecma, jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi (jālieto cimdī un brilles), lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnesšanas.

Sagatavošana ievadīšanai

- Pirms Abecma infūzijas jāpārliedzina, ka pacienta identitāte atbilst pacienta identifikatoriem uz Abecma kasetnes(-ēm), infūzijas maisa(-iem) un infūzijas atļaujas sertifikāta (RfIC).
- Abecma infūzijas maisu nedrīkst izņemt no kasetnes, ja pacienta specifiskajā etiķetē sniegtā informācija neatbilst paredzētajam pacientam. Ja pastāv jebkādas neatbilstības starp etiķetēm un pacienta identifikatoriem, nekavējoties jāsaņem informācija ar uzņēmumu.
- Ja ārstniecībai saņemts vairāk nekā viens infūzijas maiss, katrs infūzijas maiss jāatkausē pa vienam. Abecma atkausēšanas un infūzijas laikam jābūt koordinētam.
- Infūzijas sākuma laiks ir jāapstiprina iepriekš, un jāpielāgo atkausēšanai tā, lai Abecma būtu pieejams infūzijai, kad pacients ir gatavs.

Atkausēšana

- Izņemiet Abecma infūzijas maisu no kasetnes un pārbaudiet, vai infūzijas maiss nav bojāts, piemēram, nav plīsumu vai plaisu. Ja infūziju maiss izskatās bojāts vai tam ir noplūde, to nedrīkst izmantot infūzijai, un tas ir jāiznīcina saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes izlietotajiem materiāliem.
- Infūzijas maisu ievietojiet otrā sterilā maisā.
- Atkausējiet Abecma aptuveni 37 °C temperatūrā, izmantojot apstiprinātu atkausēšanas ierīci vai ūdens vannu, līdz infūzijas maisā nav redzams ledus. Uzmanīgi sajauciet maisa saturu, lai

izklīdētu šūnu materiāla sabiezējumus. Ja paliek redzami šūnu sabiezējumi, turpiniet maisa saturu sajaukšanu. Nelieliem šūnu materiāla sabiezējumiem vajadzētu izklīdēties, saudzīgi sajaucot. Pirms infūzijas neskalojiet, necentrifugējiet un/vai atkārtoti nesuspendējiet Abecma jaunā vidē.

Abecma ievadīšana

- NELIETOT leikocītus aizturošu filtru.
- Abecma intravenozo infūziju drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes speciālists, kuram ir pieredze ar pacientiem, kam ir nomākta imūnsistēma, un kurš ir sagatavots anafilakses ārstēšanai.
- Nodrošiniet, ka pirms infūzijas un atlabšanas perioda laikā ir pieejams tocilizumabs un ārkārtas aprīkojums. Izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā, nodrošiniet pieeju piemērotiem tocilizumaba aizstājējvielām CRS ārstēšanai centrā.
- Abecma infūzijai var izmantot centrālo venozo pieeju, un tā tiek ieteikta pacientiem ar vāju perifēro piekļuvi.
- Pārliedzieties, ka pacienta identitāte atbilst pacienta identifikācijas informācijai uz Abecma infūzijas maisa.
- Pirms infūzijas uzpildiet infūzijas sistēmas caurulītes ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.
- Veiciet Abecma infūziju 1 stundas laikā no atkausēšanas sākuma ar tādu gravitātes noteiktas plūsmas ātrumu, kāds ir panesams.
- Kad viss infūzijas maisa saturs ir ievadīts, izskalojiet caurulītes ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām tajā pašā infūzijas ātrumā, lai nodrošinātu, ka visas zāles tiek ievadītas.
- Rīkojieties saskaņā ar to pašu procedūru visiem nākamajiem identificētā pacienta infūzijas maisiem.

Abecma iznīcināšana

- Neizlietotās zāles un visi materiāli, kas bijuši saskarē ar Abecma (cietie un šķidrie atkritumi), jāapstrādā un jāiznīcina kā iespējami infekciozi atkritumi atbilstoši vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes izlietotajiem materiāliem.

Nejauša saskare

- Ja bijusi nejauša saskare, jāievēro vietējās vadlīnijas par cilvēka izcelsmes izlietotajiem materiāliem. Darba virsmas un materiāli, kas varētu būt bijuši saskarē ar Abecma, jādezinficē ar atbilstošu dezinfekcijas līdzekli.