

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Abecma 260 - 500 x 10⁶ ċelluli dispersjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Abecma (idecabtagene vicleucel) huwa immunoterapija awtologa ġenetikament modifikata li tikkonsisti minn ċelluli T umani trasdotti b'vettur lentivirali (LVV) li jikkodifika riċettur kimeriku ta' antigen (CAR) li jirrikonoxxi l-antigen tal-maturazzjoni taċ-ċelluli B.

2.2 Għamla kwalitattiva u kwantitattiva

Kull borża tal-infużjoni speċifika għall-pazjent ta' Abecma fiha dispersjoni taċ-ċelluli idecabtagene vicleucel f'koncentrazzjoni dipendenti fuq il-lott ta' ċelluli T awtologi ġenetikament modifikati biex jesprimu riċettur kimeriku ta' antigen anti-BCMA (ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR). Il-prodott lest huwa ppakkjat f'borża tal-infużjoni waħda jew aktar li fiha dispersjoni ta' 260 sa 500 x 10⁶ ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR.

Kull borża tal-infużjoni fiha 10-30 mL, 30-70 mL jew 55-100 mL ta' dispersjoni għall-infużjoni.

Il-kompożizzjoni ċellolari u n-numru finali ta' ċelluli jvarjaw bejn lottijiet ta' pazjenti individwali. Minbarra ċ-ċelluli T, jistgħu jkunu preżenti ċelluli qattela naturali (NK, *natural killer*). L-informazzjoni kwantitattiva dwar l-għadd ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR/borża huma ppreżentati fid-dokumentazzjoni taċ-ċertifikat tar-rilaxx għall-infużjoni (RfIC, *release for infusion certificate*) li tinsab fl-għatu tax-shipper niexef mill-fwar użat għat-trasport.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 5% dimethyl sulfoxide (DMSO), sa 752 mg sodium u sa 274 mg potassium f'kull doża.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Dispersjoni għall-infużjoni.

Dispersjoni bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Abecma huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla rikaduta u refrattarja li jkunu rċevew mill-inqas tliet terapiji preċedenti, inkluż sustanza immunomodulatorja, inibitur tal-proteasome u antikorp anti-CD38 u li jkunu wrew progressjoni tal-marda bl-aħħar terapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Abecma għandu jingħata f'ċentru tat-trattament kwalifikat.

It-terapija b'Abecma għandha tinbeda taħt id-direzzjoni u s-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fit-trattament ta' tumuri malinni ematoloġiċi u mħarreġ fl-għoti u l-immaniġġjar ta' pazjenti ttrattati b'Abecma.

Għandhom ikunu disponibbli minimu ta' doża waħda ta' tocilizumab għall-użu fil-każ ta' sindromu ta' rilaxx ta' ċitokini (CRS, cytokine release syndrome) u tagħmir ta' emerġenza qabel infużjoni ta' Abecma. Iċ-ċentru tat-trattament għandu jkollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża preċedenti. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas li jkun elenkat fil-katalgu ta' skarsezza tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, irid ikun hemm miżuri alternattivi adattati għat-trattament tas-CRS disponibbli minflok tocilizumab qabel l-infużjoni.

Pożoloġija

Abecma huwa maħsub għal użu awtologu biss (ara sezzjoni 4.4). Il-manifattura u r-rilaxx ta' Abecma normalment jieħdu madwar 4-5 ġimgħat.

It-trattament jikkonsisti f'doża waħda għall-infużjoni li fiha dispersjoni ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR f'borża tal-infużjoni waħda jew aktar. Id-doża fil-mira hija 420×10^6 ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR fil-medda minn 260 sa 500×10^6 ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR. Ara ċ-ċertifikat tar-rilaxx għall-infużjoni (RfIC) li jakkumpanja għal informazzjoni addizzjonali dwar id-doża.

Trattament minn qabel (kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti)

Kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti li tikkonsisti f'cyclophosphamide 300 mg/m^2 ġol-vini (IV) u fludarabine 30 mg/m^2 IV għandha tingħata għal 3 ijiem. Ara l-informazzjoni dwar kif għandhom jiġu ordnati b'riċetta tal-cyclophosphamide u fludarabine għal informazzjoni dwar aġġustament fid-doża għal indeboliment tal-kliewi.

Abecma għandu jingħata jumejn wara t-tlestija tal-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti, sa massimu ta' 9 ijiem. Id-disponibbiltà ta' Abecma trid tkun ikkonfermata qabel ma tinbeda l-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti. Jekk ikun hemm dewmien ta' aktar minn 4 ġimgħat bejn it-tlestija tal-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti u l-infużjoni, il-pazjent għandu jiġi ttrattat mill-ġdid b'kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti qabel ma jirċievi Abecma.

Medikazzjoni minn qabel

Biex jiġi mminimizzat ir-riskju ta' reazzjonijiet tal-infużjoni, il-pazjent għandu jiġi mmedikat minn qabel b'paracetamol (500 sa 1,000 mg mill-halq) u diphenhydramine (12.5 mg IV jew 25 sa 50 mg mill-halq) jew antistamina- H_1 oħra, madwar 30 sa 60 minuta qabel infużjoni ta' Abecma.

L-użu profilattiku ta' kortikosteroidi sistemici għandu jiġi evitat minhabba li l-użu jista' jinterferixxi mal-attività ta' Abecma. Dozi terapewtiċi ta' kortikosteroidi għandhom jiġu evitati 72 siegħa qabel il-bidu tal-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti u wara l-infużjoni ta' Abecma ħlief għall-immaniġġjar ta' CRS, tossiċitajiet newroloġiċi u emerġenzi oħra ta' theddida għall-ħajja (ara sezzjoni 4.4).

Valutazzjoni klinika qabel infużjoni

It-trattament b'Abecma għandu jidmug ma jingħata f'xi gruppi ta' pazjenti f'riskju (ara sezzjoni 4.4).

Monitoraġġ wara infużjoni

- Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-ewwel 10 ijiem wara l-infużjoni fiċ-ċentru tat-trattament kwalifikat għal sinjali u sintomi ta' CRS, avvenimenti newroloġiċi u tossiċitajiet oħra.
- Wara l-ewwel 10 ijiem wara infużjoni, il-pazjent għandu jkun immonitorjat skont id-diskrezzjoni tat-tabib.
- Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jibqgħu fil-vicinanza (f'distanza ta' vjaġġ ta' saġhtejn) miċ-ċentru tat-trattament kwalifikat għal mill-inqas 4 ġimgħat wara infużjoni.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'infezzjoni tal-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV), tal-virus tal-epatite B (HBV) u tal-virus tal-epatite C (HCV)

M'hemm l-ebda esperjenza klinika f'pazjenti b'infezzjoni attiva ta' HIV, HBV jew HCV. L-iskrinjar għall-HBV, HIV attiv u HCV attiv għandu jitwettaq qabel il-ġbir taċ-ċelluli għall-manifattura. Materjal tal-lewkafereżi minn pazjenti b'infezzjoni attiva ta' HIV jew HCV mhux se jkun aċċettat għall-manifattura ta' Abecma (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Abecma fit-tfal u fl-adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Abecma huwa biss għal użu għal ġol-vini.

Għoti

- TUŽAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.
- Kun żgur li tocilizumab jew alternattivi xierqa, fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas li huwa elenkat fil-katalgu ta' skarsezza tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, u t-tagħmir ta' emerġenza jkunu disponibbli qabel infużjoni u matul il-perjodu ta' rkupru.
- Aċċess venuż ċentrali jista' jintuża għall-infużjoni ta' Abecma u huwa mhegġeg f'pazjenti b'aċċess periferali hażin.
- Ikkonferma li l-identità tal-pazjent taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-borża tal-infużjoni ta' Abecma.

Għal istruzzjonijiet fuq il-preparazzjoni, l-għoti, l-esponiment aċċidentali u r-rimi tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Għandhom jiġu kkunsidrati l-kontraindikazzjonijiet tal-kimoterapja li tnaqqas il-limfociti.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Għandhom japplikaw ir-rekwiżiti tat-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bbażati fuq iċ-ċelluli għal terapija avvanzata. Biex tkun żgurata t-traċċabilità, l-isem tal-prodott, in-numru tal-lott u l-isem tal-pazjent ittrattat għandhom jinżammu għal perjodu ta' 30 sena wara li tghaddi d-data meta jiskadi l-prodott.

Raġunijiet biex il-bidu tat-trattament jiġi mdewwem

Minhabba r-riskji assoċjati mat-trattament b'Abecma, l-infuzjoni għandha ddum ma tingħata sa 7 ijiem jekk pazjent ikollu xi waħda mill-kundizzjonijiet li ġejjin:

- Avvenimenti avversi serji mhux solvuti (speċjalment avvenimenti pulmonari, avvenimenti kardijaċi jew pressjoni baxxa) inklużi dawk wara kimoterapija preċedenti.
- Infezzjonijiet attivi jew disturbji infjammatorji (inklużi pnemonite, mijokardite jew epatite).
- Marda attiva tat-trapjant kontra l-bniedem li jkun sarlu trapjant (GVHD, Graft-versus-Host Disease).

Użu awtologu

Abecma huwa maħsub biss għal użu awtologu u m'għandux jingħata lil pazjenti oħra taħt l-ebda ċirkustanza. Qabel l-infuzjoni, l-identità tal-pazjent għandha taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-borża tal-infuzjoni, il-cassette u ċ-ċertifikat tar-rilaxx għall-infuzjoni (RFIC). Abecma ma jridx jingħata jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent ma taqbilx mal-pazjent maħsub.

Mard konkomitanti

Pazjenti b'disturb attiv tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) jew b'funzjoni inadegwata tal-kliewi, tal-fwied, tal-pulmun jew tal-qalb x'aktarx ikunu aktar vulnerabbli għall-konsegwenzi tar-reazzjonijiet avversi deskritti hawn taħt u jehtieġu attenzjoni speċjali.

Patoloġija tas-sistema nervuża ċentrali

M'hemm l-ebda esperjenza bl-użu ta' Abecma f'pazjenti b'involverment ta' majeloma tas-CNS jew patoloġiji oħra tas-CNS li huma klinikament rilevanti u li kienu hemm minn qabel.

Trapjant alloġeniku preċedenti ta' ċelluli staminali

Mhux irrakkomandat li l-pazjenti jirċievu Abecma fi żmien 4 xhur wara li jsirilhom trapjant alloġeniku ta' ċelluli staminali (SCT, *stem cell transplant*) minhabba r-riskju potenzjali li Abecma jaggrava l-GVHD. Għandha titwettaq lewkaferezi għall-manifattura ta' Abecma mill-inqas 12-il ġimgħa wara SCT alloġeniku.

Trattament minn qabel b'terapija anti-BCMA

L-esperjenza b'Abecma f'pazjenti esposti għal terapija minn qabel diretta b'BCMA hija limitata.

L-esperjenza ta' trattament ta' pazjenti mill-ġdid bit-tieni doża ta' Abecma hija limitata. Ir-risponsi wara t-trattament mill-ġdid b'Abecma ma kinux frekwenti u nżammu inqas meta mqabbla mat-trattament inizjali. Barra minn hekk, ġew osservati riżultati fatali f'pazjenti ttrattati mill-ġdid.

Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini

CRS, inklużi reazzjonijiet fatali jew ta' theddida għall-ħajja seħhew wara infuzjoni ta' Abecma. Kwazi l-pazjenti kollha esperjenzaw xi grad ta' CRS. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' CRS kien ġurnata (medda: 1 sa 12) (ara sezzjoni 4.8).

Monitoraġġ u mmanigġjar ta' CRS

Is-CRS għandu jiġi identifikat abbażi tal-preżentazzjoni klinika. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati u ttrattati għal kawżi oħra ta' deni, ipossija u pressjoni baxxa. CRS ġie rrapportat li huwa assoċjat ma' sejbiet ta' limfoistjocitozi emofagoċitika/sindrome ta' attivazzjoni ta' makrofagi (HLH / MAS) u l-fiżjoloġija tas-sindromi tista' tikkoinċidi. L-MAS hija kundizzjoni potenzjalment ta' theddida għall-ħajja, u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal evidenza ta' MAS. It-trattament tal-MAS għandu jingħata skont il-linji gwida istituzzjonali.

Doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent għandha tkun fuq il-post u disponibbli għall-ġħoti qabel infużjoni ta' Abecma. Iċ-ċentru tat-trattament għandu jkollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża preċedenti. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minħabba nuqqas li jkun elenkat fil-katalgu ta' skarsezza tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, iċ-ċentru tat-trattament irid ikollu aċċess għal miżuri alternattivi adattati għat-trattament tas-CRS minflok tocilizumab. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-ewwel 10 ijiem wara infużjoni ta' Abecma fiċ-ċentru tat-trattament kwalifikat għal sinjali u sintomi ta' CRS. Wara l-ewwel 10 ijiem wara l-infużjoni, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat skont kif iqis xieraq it-tabib. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jibqgħu viċin (distanza ta' mhux aktar minn vjaġġ ta' sagħtejn) taċ-ċentru tat-trattament ikkwalifikat għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-infużjoni u biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk isehħu sinjali jew sintomi ta' CRS fi kwalunkwe mument.

Mal-ewwel sinjal ta' CRS, għandu jinbeda trattament b'kura ta' appoġġ, tocilizumab jew tocilizumab u kortikosteroidi, kif indikat fit-Tabella 1. Abecma jista' jkompli jespandi u jippersisti wara l-ġħoti ta' tocilizumab u kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti li jesperjenzaw CRS għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-mod kif qed jiffunzjonaw il-qalb u l-organi sakemm jgħaddu s-sintomi. Għal CRS severa jew ta' theddida għall-ħajja, għandhom jiġu kkunsidrati monitoraġġ fil-livell tat-taqsimi ta' kura intensiva u terapija ta' appoġġ.

Jekk tkun suspettata tossiċità newroloġika konkorrenti waqt CRS, immanigġja t-tossiċità newroloġika skont ir-rakkomandazzjonijiet fit-Tabella 2 u uża l-intervent l-aktar aggressiv taż-żewġ reazzjonijiet speċifikati fit-Tabelli 1 u 2.

Eskalazzjoni aktar bikrija (jiġifieri doża oġhla ta' kortikosteroidi, sustanzi alternattivi kontra ċ-ċitokini, terapija kontra ċ-ċelluli T) hija rakkomandata f'pazjenti b'CRS refrattarja fi żmien 72 siegħa wara infużjoni ta' Abecma kkaratterizzata minn deni persistenti, tossiċità tal-organu aħħari (eż. ipossija, pressjoni baxxa) u/jew HLH/MAS li ma jitjibux fil-grad fi żmien 12-il siegħa mill-interventi tal-ewwel linja.

Tabella 1. Gwida għall-grad u l-immaniġġjar tas-CRS

Grad tas-CRS^a	Tocilizumab	Kortikosteroidi
<p>Grad 1 Is-sintomi jeħtieġu trattament sintomatiku biss (eż. deni, nawsja, għeja, uġiġħ ta' ras, majalġja, telqa).</p>	<p>Jekk jibda 72 siegħa jew aktar wara infużjoni, ittratta b'mod sintomatiku. Jekk jibda inqas minn 72 siegħa wara infużjoni u s-sintomi mhumiex ikkontrollati minn trattament ta' appoġġ biss, ikkunsidra tocilizumab 8 mg/kg IV fuq siegħa (li m'għandux jaqbeż it-800 mg).</p>	—
<p>Grad 2 Is-sintomi jeħtieġu u jirrispondu għal intervent moderat. Rekwizit ta' ossiġnu inqas minn 40% FiO₂ jew pressjoni baxxa li ttrispjond i għal fluwidi jew doża baxxa ta' vażopressur wieħed jew tossiċità ta' Grad 2 tal-organi.</p>	<p>Agħti tocilizumab 8 mg/kg IV fuq siegħa (li m'għandux jaqbeż it-800 mg).</p>	<p>Ikkunsidra dexamethasone 10 mg IV kull 12 sa 24 siegħa.</p>
<p>Grad 3 Is-sintomi jeħtieġu u jirrispondu għal intervent aggressiv. Deni, ħtieġa ta' ossiġnu akbar minn jew ugwali għal 40% FiO₂ jew pressjoni baxxa li teħtieġ doża għolja jew vażopressuri multipli jew tossiċità ta' Grad 3 ta' organu jew transaminite ta' Grad 4.</p>	<p>Agħti tocilizumab 8 mg/kg IV fuq siegħa (li m'għandux jaqbeż it-800 mg).</p>	<p>Agħti dexamethasone (eż. 10 mg IV kull 12-il siegħa).</p>
<p>Għal Grad 2 u 3: Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib fi żmien 24 siegħa jew progress mgħaġġel, irrepeti tocilizumab u žid id-doża u l-frekwenza ta' dexamethasone (20 mg IV kull 6 sa 12-il siegħa). Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib fi żmien 24 siegħa jew progress kontinwu mgħaġġel, aqleb għal methylprednisolone 2 mg/kg segwiti minn 2 mg/kg maqsumin f'4 darbiet kuljum. Jekk jinbdew l-isteroidi, kompli l-isteroidi għal mill-inqas 3 doži, u waqqafhom gradwalment fuq massimu ta' 7 ijiem. Wara 2 doži ta' tocilizumab, ikkunsidra sustanzi alternattivi kontra ċ-ċitokini. Taqbiżx 3 doži ta' tocilizumab f'24 siegħa jew 4 doži b'kollox.</p>		

Grad tas-CRS ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidi
Grad 4 Sintomi ta' theddida għall-ħajja. Rekwiziti ta' ventilatur għall-appoġġ, emodijalisi venovenuża kontinwa (CVVHD, continuous venovenous hemodialysis) jew tossiċità ta' organu ta' Grad 4 (minbarra transaminite).	Agħti tocilizumab 8 mg/kg IV fuq siegħa (li m'għandux jaqbeż it-800 mg).	Agħti dexamethasone 20 mg IV kull 6 sigħat.
Għal Grad 4: Wara 2 doži ta' tocilizumab, ikkunsidra sustanzi alternattivi kontra ċ-ċitokini. Taqbiżx i3 doži ta' tocilizumab f'24 siegħa jew 4 doži b'kollox. Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib fi żmien 24 siegħa, ikkunsidra methylprednisolone (1 sa 2 g, irreperti kull 24 siegħa jekk meħtieġ; waqqaf gradwalment kif indikat klinikament) jew terapiji kontra ċ-ċelluli T bħal cyclophosphamide 1.5 g/m ² jew oħrajn.		

^a Lee et al, 2014.

Reazzjonijiet newroloġiċi avversi

Tossiċitajiet newroloġiċi, bħal afażja u enċefalopatija, li jistgħu jkunu severi jew ta' theddida għall-ħajja, sehħew wara trattament b'Abecma. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ewwel avveniment ta' newrotossiċità kien jumejn (medda: jum 1 sa 10 ijiem). Tossiċità newroloġika tista' sseħħ fl-istess hin ma' CRS, wara li jgħaddi CRS jew fin-nuqqas ta' CRS (ara sezzjoni 4.8).

Monitoraġġ u mmaniġġjar ta' tossiċitajiet newroloġiċi

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-ewwel 10 ijiem wara infużjoni ta' Abecma fiċ-ċentru tat-trattament kwalifikat għal sinjali u sintomi ta' tossiċitajiet newroloġiċi. Wara l-ewwel 10 ijiem wara l-infużjoni, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat skont kif iqis xieraq it-tabib. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jibqgħu viċin (distanza ta' mhux aktar minn vjaġġ ta' sagħtejn) taċ-ċentru tat-trattament ikkwalifikat għal mill-inqas 4 ġimghat wara l-infużjoni u biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk isehħu sinjali u sintomi ta' tossiċitajiet newroloġiċi fi kwalunkwe mument.

Jekk tkun suspettata tossiċità newroloġika, immaniġġjaha skont ir-rakkomandazzjonijiet fit-Tabella 2. Għandhom jiġu esklużi kawżi oħra ta' sintomi newroloġiċi. Għandha tiġi pprovduta terapija ta' appoġġ tal-kura intensiva għal tossiċitajiet newroloġiċi severi jew ta' theddida għall-ħajja.

Jekk ikun suspettat CRS konkorrenti waqt ir-reazzjoni ta' tossiċità newroloġika, huwa għandu jiġi mmaniġġjat skont ir-rakkomandazzjonijiet fit-Tabella 1 u għandu jintuża l-intervent l-aktar aggressiv għaż-żewġ reazzjonijiet speċifikati fit-Tabelli 1 u 2.

Tabella 2. Gwida għall-grad u l-immaniġġjar ta' tossiċità newroloġika

Grad ta' tossiċità newroloġika^a	Kortikosteroidi u mediċini kontra l-aċċessjonijiet
<p>Grad 1 Hafif jew mingħajr sintomi.</p>	<p>Ibda mediċini mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż. levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet. Jekk 72 siegħa jew aktar wara infużjoni, osserva lill-pazjent. Jekk inqas minn 72 siegħa wara infużjoni, u s-sintomi mhumiex ikkontrollati minn trattament ta' appoġġ biss, ikkunsidra dexamethasone 10 mg IV kull 12 sa 24 siegħa għal 2 sa 3 ijiem.</p>
<p>Grad 2 Moderat.</p>	<p>Ibda mediċini mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż. levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet. Ibda dexamethasone 10 mg IV kull 12-il siegħa għal 2 sa 3 ijiem jew aktar għal sintomi persistenti. Ikkunsidra t-twaqqif bil-mod il-mod għal esponiment totali għall-isteroidi ta' aktar minn 3 ijiem. L-isteroidi mhumiex irrakkomandati għal uġiġħ ta' ras iżolat ta' Grad 2. Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib wara 24 siegħa jew ikun hemm aggravar tat-tossiċità newroloġika, żid id-doża u/jew il-frekwenza ta' dexamethasone sa massimu ta' 20 mg IV kull 6 sigħat.</p>
<p>Grad 3 Sever jew medikament sinifikanti iżda mhux ta' theddida immedjata għall-ħajja; sptar jew titwil; diżattivazzjoni.</p>	<p>Ibda mediċini mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż. levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet. Ibda dexamethasone 10 sa 20 mg IV kull 8 sa 12-il siegħa. L-isteroidi mhumiex irrakkomandati għal uġiġħ ta' ras iżolat ta' Grad 3. Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib wara 24 siegħa jew ikun hemm aggravar tat-tossiċità newroloġika, eskala għal methylprednisolone (doża kbira tal-bidu ta' 2 mg/kg, segwita minn 2 mg/kg maqsuma f'4 darbiet kuljum; waqqaf bil-mod il-mod fi żmien 7 ijiem). Jekk hija suspettata edema ċerebrali, ikkunsidra iperventilazzjoni u terapija iperosmolari. Agħti doża għolja ta' methylprednisolone (1 sa 2 g, irrepeti kull 24 siegħa jekk hemm bżonn; waqqaf bil-mod il-mod kif indikat klinikament) u cyclophosphamide 1.5 g/m².</p>
<p>Grad 4 Ta' theddida għall-ħajja.</p>	<p>Ibda mediċini mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż. levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet. Ibda dexamethasone 20 mg IV kull 6 sigħat. Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib wara 24 siegħa jew ikun hemm aggravar tat-tossiċità newroloġika, eskala għal doża għolja ta' methylprednisolone (1 sa 2 g, ripetuta kull 24 siegħa jekk meħtieġ; waqqaf bil-mod il-mod kif indikat klinikament). Ikkunsidra cyclophosphamide 1.5 g/m². Jekk hija suspettata edema ċerebrali, ikkunsidra iperventilazzjoni u terapija iperosmolari. Agħti doża għolja ta' methylprednisolone (1 sa 2 g, irrepeti kull 24 siegħa jekk hemm bżonn; waqqaf bil-mod il-mod kif indikat klinikament) u cyclophosphamide 1.5 g/m².</p>

^a Kriterji ta' NCI CTCAE v.4 għall-grad u ta' tossiċitajiet newroloġiċi.

Ċitopenji fit-tul

Il-pazjenti jistgħu juru ċitopenji fit-tul għal bosta ġimgħat wara l-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti u infużjoni ta' Abecma (ara sezzjoni 4.8). L-għadd tad-demem għandu jiġi mmonitorjat qabel u wara infużjoni ta' Abecma. Iċ-ċitopenji għandhom jiġu mmaniġġjati b'fattur tat-tkabbir tal-mijelojde u appoġġ bi trasfużjoni tad-demem skont il-linji gwida istituzzjonali.

Infezzjonijiet u newtropsenja bid-deni

Abecma m'għandux jingħata lil pazjenti b'infezzjonijiet attivi jew disturbi infjammatorji. Infezzjonijiet severi, inklużi infezzjonijiet ta' theddida għall-ħajja jew fatali, seħħew f'pazjenti wara li rċevew Abecma (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni qabel u wara infużjoni ta' Abecma u jiġu trattati kif xieraq. Antimikrobiċi profilattiċi, preventivi u/jew terapewtiċi għandhom jiġu amministrati skont il-linji gwida istituzzjonali.

Ġiet osservata newtropsenja bid-deni f'pazjenti wara infużjoni ta' Abecma (ara sezzjoni 4.8) u din tista' tkun konkorrenti ma' CRS. Fil-każ ta' newtropsenja bid-deni, l-infezzjoni għandha tiġi evalwata u mmaniġġjata b'antibijotiċi li għandhom użu wiesa', fluwidi u trattament ieħor ta' appoġġ kif indikat medikament.

Riattivazzjoni virali

Infezzjoni ta' ċitomegalovirus (CMV) li tirriżulta f'pulmonite u mewt seħħet wara l-ġhoti ta' Abecma (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati u ttrattati għal infezzjoni ta' CMV skont il-linji gwida kliniċi.

Riattivazzjoni tal-HBV, li f'xi każijiet tirriżulta f'epatite fulminanti, insuffiċjenza tal-fwied u mewt, tista' sseħħ f'pazjenti ttrattati bi prodotti mediċinali diretti kontra ċelluli tal-plażma (ara sezzjoni 4.8).

L-iskrinjar għal CMV, HBV, HIV attiv u HCV attiv għandu jitwettaq qabel il-ġbir taċ-ċelluli għall-manifattura (ara sezzjoni 4.2).

Ivogammaglobulinemija

Aplazija taċ-ċelluli tal-plażma u ipogammaglobulinemija jistgħu jseħħu f'pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament b'Abecma (ara sezzjoni 4.8). Il-livelli tal-immunoglobulina għandhom jiġu mmonitorjati wara t-trattament b'Abecma u mmaniġġjati skont il-linji gwida istituzzjonali inklużi prekawzjonijiet għal infezzjonijiet, profilassi antibijotika jew antivirali u sostituzzjoni ta' immunoglobulina.

Tumuri sekondarji malinni

Pazjenti ttrattati b'Abecma jistgħu jiżviluppaw tumuri sekondarji malinni. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati tul ħajjithom għal tumuri sekondarji malinni. Fil-każ li jseħħ tumor sekondarju malinn li joriġina minn ċellula T, il-kumpanija għandha tiġi kkuntattjata biex jinkisbu istruzzjonijiet dwar il-ġbir ta' kampjuni mill-pazjent għall-ittestjar.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Jistgħu jseħħu reazzjonijiet allergiċi bl-infużjoni ta' Abecma. Reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva, inkluż anafilassi, jistgħu jkunu dovuti għad-dimethyl sulfoxide (DMSO), eċċipjent f'Abecma. Pazjenti li ma kinux preċedentement esposti għal DMSO għandhom jiġu osservati mill-qrib. Is-sinjali vitali (il-prensioni tad-demem, ir-rata ta' taħbit tal-qalb, u s-saturazzjoni tal-ossigenu) u l-okkorrenza ta' kwalunkwe sintomu għandhom jiġu mmonitorjati qabel il-bidu tal-infużjoni, bejn wieħed u ieħor kull għaxar minuti matul l-infużjoni u kull siegħa, għal 3 siegħat, wara l-infużjoni.

Interferenza ma' ttestjar serologiku

L-HIV u l-lentivirus użat biex isir Abecma għandhom meded limitati, qosra ta' materjal ġenetiku identiku (RNA). Għalhekk, xi testijiet kummerċjali tal-aċidu nukleju tal-HIV jistgħu jagħtu riżultati pożittivi foloz f'pazjenti li jkunu rċevew Abecma.

Donazzjoni ta' demm, organi, tessuti u ċelluli

Il-pazjenti ttrattati b'Abecma m'għandhomx jagħtu demm, organi, tessuti u ċelluli għal trapjanti.

Segwitu fit-tul

Il-pazjenti huma mistennija li jiġu rreġistrati f'reġistru u jiġu segwiti fir-reġistru sabiex is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' Abecma jiġu mifhuma aħjar.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih sa 33 mmol (752 mg) sodium f'kull doża, ekwivalenti għal 37.6% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Din il-mediċina fiha sa 7 mmol (274 mg) ta' potassium f'kull doża. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi jew f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' potassium li jieħdu fid-dieta.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

L-għoti flimkien ta' sustanzi magħrufa li jinibixxu l-funzjoni taċ-ċelluli T ma ġiex studjat formalment. L-għoti flimkien ta' sustanzi magħrufa li jstimulaw il-funzjoni taċ-ċelluli T ma ġiex investigat u l-effetti mhumiex magħrufa.

L-użu ta' tocilizumab u kortikosteroidi

Xi pazjenti kellhom bżonn tocilizumab u/jew kortikosteroidi għall-immaniġġjar ta' CRS (ara sezzjoni 4.8). L-użu ta' tocilizumab u/jew steroidi għall-immaniġġjar ta' CRS kien aktar komuni f'pazjenti b'espansjoni ċellolari oġhla.

Pazjenti b'CRS ittrattati b'tocilizumab kellhom livelli oġhla ta' espansjoni ċellolari ta' Abecma, kif imkejla minn medjan tas- C_{max} (N = 66) u tal- AUC_{0-28} ġurnata (N = 65) ta' 1.4 darbjet u 1.6 darbjet oġhla rispettivament, meta mqabbla ma' pazjenti li ma rċevewx tocilizumab (N = 61 għas- C_{max} u N = 60 għall- AUC_{0-28} ġurnata). B'mod jixxiebah, pazjenti b'CRS ittrattati b'kortikosteroidi kellhom livelli oġhla ta' espansjoni ċellolari ta' Abecma, kif imkejla minn medjan tas- C_{max} (N = 18) u tal- AUC_{0-28} ġurnata (N = 18) ta' 1.7 darbjet u 2.2 darbjet oġhla, rispettivament, meta mqabbla ma' pazjenti li ma rċevewx kortikosteroidi (N = 109 għas- C_{max} u N = 107 għall- AUC_{0-28} ġurnata).

Vaccini hajjin

Is-sigurtà tat-tilqim b'vaccini virali hajjin matul jew wara t-trattament b'Abecma ma ġiex studjat. It-tilqim b'vaccini ta' virus haj mhuwiex irrakkomandat għal mill-inqas 6 ġimgħat qabel il-bidu tal-kimoterapija li tnaqqas il-limfociti, waqt it-trattament b'Abecma u sal-irkupru immuni wara t-trattament b'Abecma.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

L-istat tat-tqala għal nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jiġi vverifikat permezz ta' test tat-tqala qabel ma jinbeda t-trattament b'Abecma.

Ara l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni għal fludarabine u cyclophosphamide għal informazzjoni dwar il-ħtieġa għal kontraċezzjoni effettiva f'pazjenti li jirċievu l-kimoterapija li tnaqqas il-limfociti.

M'hemmx biżżejjed dejta dwar l-esponiment biex tiġi pprovduta rakkomandazzjoni preċiża dwar it-tal-kontraċezzjoni wara t-trattament b'Abecma.

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' idecabtagene vicleucel f'nisa tqal. Ma saru l-ebda studji fl-animali dwar effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp b'idecabtagene vicleucel biex jivvalutaw jekk jistax jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila (ara sezzjoni 5.3).

Mhux magħruf jekk idecabtagene vicleucel għandux il-potenzjal li jiġi trasferit lill-fetu. Ibbażat fuq il-mekkaniżmu ta' azzjoni, jekk iċ-ċelluli trasdotti jaqsmu l-plaċenta, jistgħu jikkawżaw tossiċità fetali, inklużi aplażija taċ-ċelluli tal-plażma jew ipogammaglobulinemija. Għalhekk, l-użu ta' Abecma mhux rakkomandat f'nisa tqal jew fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċezzjoni. In-nisa tqal għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskji potenzjali għall-fetu. Tqala wara t-terapija b'Abecma għandha tiġi diskussa mat-tabib li jagħti t-trattament.

Għandha tiġi kkunsidrata l-valutazzjoni tal-livelli ta' immunoglobulina fi trabi tat-twelid ta' ommijiet ittrattati b'Abecma.

Treddigh

Mhux magħruf jekk iċ-ċelluli ta' idecabtagene vicleucel jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem jew trasferiti lit-tarbija li qed tiġi mredda'. Riskju għat-tarbija li qed tiġi mredda' ma jistax jiġi eskluż. In-nisa li qed iredgħu għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskju potenzjali għat-tarbija li qed tiġi mredda'.

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta dwar l-effett ta' idecabtagene vicleucel fuq il-fertilità. L-effetti ta' idecabtagene vicleucel fuq il-fertilità tal-irġiel u n-nisa ma ġewx evalwati fi studji fl-animali.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Abecma jista' jkollu effett qawwi ħafna fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Minħabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi newroloġiċi, inkluż stat mentali mibdul jew aċċessjonijiet b'Abecma, pazjenti li jirċievu Abecma għandhom joqogħdu lura milli jsuqu jew iħaddmu magni kbar jew potenzjalment perikolużi għal mill-inqas 8 ġimgħat wara infużjoni ta' Abecma jew sakemm jgħaddu r-reazzjonijiet avversi newroloġiċi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Id-dejta dwar is-sigurtà deskritta f'din is-sezzjoni tirrifletti l-esponiment għal Abecma fl-istudji KarMMA u CRB-401 li fihom 184 pazjent b'majeloma multipla rikaduta u refrattarja rċeview Abecma. It-tul medjan ta' segwitu kien ta' 15.5 xhur. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni kienu jinkludu newtopenja (91.3%), CRS (81.0%), anemija (70.7%), tromboċitopenja (66.8%),

infezzjonijiet - patoġenu mhux speċifikat (53.8%), lewkopenja (48.4%), għeja (39.1%), dijarea (36.4%), ipokalimja (34.2%), ipofosfatimja (32.6%), nawsjja (32.6%), limfopenja (31.5%), deni (28.8%), sogħla (27.2%), ipokalcimija (26.6%), infezzjonijiet - virali (26.1%), uġiġħ ta' ras (23.9%), ipomanjeżimja (22.3%), infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (21.7%), artralġja (20.7%), edema periferali (20.1%), tnaqqis fl-aptit (19.6%), ipogammaglobulinemija (19.6%) u newtrogenja bid-deni (16.3%); avvenimenti avversi komuni oħra li jseħħu bi frekwenza aktar baxxa u li huma meqjusa klinikament importanti kienu jinkludu pulmonite (10.3%), roġħda (8.2%), ngħas (5.4%), afażja (4.3%), enċefalopatija (4.3%) u sinkope (4.3%).

Reazzjonijiet avversi serji seħħew f'70.1% tal-pazjenti. L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni kienu jinkludu CRS (17.4%), pulmonite (7.1%), newtrogenja bid-deni (6.0%) u deni (6.0%); avvenimenti avversi serji oħra li seħħew bi frekwenza aktar baxxa u li huma meqjusa klinikament importanti jinkludu newtrogenja (4.3%), sepsis (3.8%), tromboċitopenija (3.8%), stat ta' konfużjoni (2.2%), dispnea (2.2%), ipossija (1.6%), bidliet fl-istat mentali (1.6%) u enċefalopatija (1.6%).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' Grad 3 jew 4 kienu newtrogenja (88.6%), anemija (58.2%), tromboċitopenja (53.5%), lewkopenja (45.1%), limfopenja (30.4%), infezzjonijiet - patoġenu mhux speċifikat (17.9%), ipofosfatimja (17.4%), newtrogenja bid-deni (14.7%), ipokalcimija (7.1%), infezzjonijiet - virali (7.1%), pulmonite (6.0%), CRS (5.4%), pressjoni għolja (5.4%) u iponatremja (5.4%).

Reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew 4 kienu osservati aktar ta' spiss fl-ewwel 8 ġimġħat wara infużjoni (97.8%) meta mqabbla ma' 8 ġimġħat wara infużjoni (60.8%). L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati ta' spiss ta' Grad 3 jew 4 li ġew irrappurtati fl-ewwel 8 ġimġħat wara infużjoni kienu newtrogenja (87.0%), anemija (56.0%), tromboċitopenja (48.4%), lewkopenja (44.0%) limfopenja (27.7%) u ipofosfatimja (16.3%).

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Tabella 3 tiġbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi osservati f' 128 u 56 pazjent trattati b' Abecma fil-livelli tad-doża fil-mira ta' $150 \text{ sa } 450 \times 10^6$ ċelluli T pożittivi għal CAR (ara t-Tabella 4 f' sezzjoni 5.1 għall-medda tad-doża korrispondenti ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR) fl-istudji KarMMa u CRB-401, rispettivament. Ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-MedDRA u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 3. Reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti ttrattati b'Abecma

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza tal-grad kollha
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet ^a	Infezzjonijiet - batterjali Infezzjonijiet - virali Infezzjonijiet - patogeni mhux speċifikat Infezzjonijiet - fungali	Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtopenija Lewkopenija Tromboċitopenija Newtopenja bid-deni Limfopenija Anemija Koagulazzjoni intravaskulari mifruxa	Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini Ipogammaglobulinemija Limfoistjoċitozi emofagoċitika*	Komuni hafna Komuni hafna Komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipofofatemija Ipokalmija Iponatremija Ipokalcimija Ipoalbuminemija Tnaqqis fl-aptit Ipomanjeżimja	Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna
Disturbi psikjatriċi	Delirju ^b Nuqqas ta' rqa	Komuni Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Enċefalopatija ^c Ugħigh ta' ras* Sturdament ^d Aċċessjoni Emiparesi Afażja ^e Atassja ^f Disfunzjoni motorja ^g Rogħda	Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni
Disturbi fil-qalb	Takikardija* Fibrillazzjoni atrijali*	Komuni hafna Komuni
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja Pressjoni baxxa* ^h	Komuni hafna Komuni hafna
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtuġh ta' nifs Soghla Edema pulmonarja Ipossija*	Komuni hafna Komuni hafna Komuni Komuni
Disturbi gastro-intestinali	Rimettar Dijarea Dardir Stitikezza Emorragija gastrointestinali ⁱ	Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja Majalġja	Komuni hafna Komuni

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza tal-grad kollha
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni* Għeja* ^j Astensja Edema ^k Tkexkix ta' bard*	Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna
Investigazzjonijiet	Żieda fl-alanine aminotransferase Żieda fl-aspartate aminotransferase Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm Żieda fil-proteina C-reattiva*	Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni

* Avveniment li ġie rrapportat bhala manifestazzjoni ta' CRS.

^a L-avvenimenti avversi tal-klassi tas-sistemi u tal-organi infestazzjonijiet u infestazzjonijiet huma miġbura skont it-tip ta' patoġenu.

^b Id-delirju jinkludi delirju, dizorjentament, allucinazzjoni.

^c L-enċefalopatija tinkludi amnesija, bradifrenija, disturb konjittiv, stat ta' konfużjoni, disturb fl-attenzjoni, diskalkulja, disgrafja, enċefalopatija, letarġija, indeboliment tal-memorja, bidliet fl-istat mentali, enċefalopatija metabolika, nġhas, enċefalopatija tossika.

^d L-isturdament jinkludi sturdament, presinkope, sinkope, vertigo.

^e L-afażja tinkludi afażja, disartrija.

^f L-atassja tinkludi atassja, disturbi fil-mixja.

^g Id-disfunzjoni motorja tinkludi disfunzjoni motorja, spażmi muskolari, dgħufija fil-muskoli.

^h Il-pressjoni baxxa tinkludi pressjoni baxxa, pressjoni baxxa ortostatika.

ⁱ L-emorraġija gastrointestinali tinkludi emorraġija gastrointestinali, emorraġija emorrojddali, melaena, emorraġija fil-halq.

^j L-għeja tinkludi għeja, telqa.

^k L-edema tinkludi edema, edema tal-wiċċ, edema ġeneralizzata, edema periferali, nefha periferali.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini

Fl-istudji miġbura (KarMMA u CRB-401), CRS seħħ f'81.0% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Abecma. CRS ta' Grad 3 jew oghla (Lee et al, 2014) seħħ f'5.4% tal-pazjenti, b'CRS fatali (Grad 5) irrappurtat f'0.5% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu, ta' kwalunkwe grad, kien ġurnata (medda: 1 sa 17) u t-tul ta' żmien medjan ta' CRS kien ta' 5 ijiem (medda: 1 sa 63).

L-iktar manifestazzjonijiet komuni ta' CRS kienu jinkludu deni (78.3%), pressjoni baxxa (32.1%), takikardija (25.5%), tkexkix ta' bard (23.4%), ipossija (16.3%), żied fil-proteina C-reattiva (16.3%), uġiġh ta' ras (14.7%) u għeja (10.9%). Avvenimenti ta' Grad 3 jew oghla li jistgħu jiġu osservati f'assoċjazzjoni ma' CRS jinkludu fibrillazzjoni atrijsjali, sindrome ta' tnixxija kapillari, pressjoni baxxa, ipossija u HLH/MAS.

Mill-184 pazjent, 45.1% tal-pazjenti rċevew tocilizumab; 32.6% irċevew doża waħda filwaqt li 12.5% irċevew aktar minn doża waħda ta' tocilizumab għat-trattament ta' CRS. B'mod ġenerali, fil-livelli kollha tad-doża fil-mira, 15.8% tal-pazjenti rċevew mill-inqas doża waħda ta' kortikosteroidi għat-trattament tas-CRS. Mit-92 pazjent, fid-doża fil-mira ta' 450×10^6 ċelluli T pożittivi għal CAR, 54.3% tal-pazjenti rċevew tocilizumab u 22.8% irċevew mill-inqas doża waħda ta' kortikosteroidi għat-trattament ta' CRS. Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

Reazzjonijiet newroloġiċi avversi

Fl-istudji miġbura, mill-184 pazjent, indipendentement mill-attribuzzjoni tal-investigatur tan-newrotossicità, l-aktar reazzjonijiet newroloġiċi jew psikjatriċi avversi frekwenti kienu jinkludu uġiġh ta' ras (28.8%), sturdament (15.2%), stat ta' konfużjoni (13.0%), insomnja (9.8%), ansjetà (8.2%), roġħda (8.2%), u nġhas (6.5%). Reazzjonijiet newroloġiċi avversi oħra li jseħħu bi frekwenza aktar baxxa u huma meqjusa klinikament importanti kienu jinkludu afażja (4.3%) u enċefalopatija (4.3%).

In-newrotossicità identifikata mill-investigaturi, li kienet il-metodu primarju tal-valutazzjoni tan-newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli CAR T fl-istudju KarMMA biss, seħhet fi 18.0% tal-128 pazjent li rċevew Abecma, inkluż Grad 3 fi 3.1% tal-pazjenti (bl-ebda avvenimenti ta' Grad 4 jew 5). Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ewwel avveniment kien jumejn (medda: 1 sa 10). It-tul ta' żmien medjan kien ta' 3 ijiem (medda: 1 sa 26). B'mod ġenerali, 7.8% tal-pazjenti rċevew mill-inqas doża waħda ta' kortikosteroidi għat-trattament ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli CAR T, filwaqt li bid-doża fil-mira ta' 450×10^6 ċelluli T pożittivi għal CAR, 14.8% tal-pazjenti rċevew mill-inqas doża waħda ta' kortikosteroidi. L-aktar manifestazzjonijiet komuni ta' newrotossicità identifikata mill-investigatur kienu jinkludu stat ta' konfużjoni (9.4%), enċefalopatija (5.5%), afażja (4.7%), allucinazzjoni (3.1%), u bidliet fl-istat mentali (3.1%). Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

Newtropa bid-deni u infezzjonijiet

Fl-istudji miġbura, infezzjonijiet seħhew f'71.2% tal-pazjenti. Infezzjonijiet ta' Grad 3 jew 4 seħhew fi 23.4% tal-pazjenti. Infezzjonijiet ta' Grad 3 jew 4 b'patoġenu mhux speċifikat seħhew fi 17.9%, infezzjonijiet virali f'7.1%, infezzjonijiet batteriċi fi 3.8% u infezzjonijiet fungali f'0.5% tal-pazjenti. Infezzjonijiet fatali ta' patoġenu mhux speċifikat ġew irrappurtati f'1.6% tal-pazjenti u 0.5% tal-pazjenti kellhom infezzjoni fungali jew virali fatali. Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

Newtropa bid-deni (Grad 3 jew 4) ġiet osservata f'14.7% tal-pazjenti wara infużjoni ta' Abecma. Newtropa bid-deni tista' tkun konkorrenti ma' CRS. Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

Ċitopenja fit-tul

Il-pazjenti jistgħu juru ċitopenji fit-tul wara kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti u infużjoni ta' Abecma. Fl-istudji miġbura, 34.8% tal-178 pazjent li kellhom newtropa ta' Grad 3 jew 4 u 72.7% tal-110 pazjenti li kellhom tromboċitopenja ta' Grad 3 jew 4 matul l-ewwel xahar wara infużjoni ta' Abecma ma kienx għaddielhom sal-aħħar valutazzjoni matul l-ewwel xahar. Fost it-62 pazjent b'newtropa li ma kinitx għaddiet sal-ewwel xahar, 82.3% irkupraw minn newtropa ta' Grad 3 jew 4 bi żmien medjan għall-irkupru minn infużjoni ta' Abecma ta' 1.9 xhur. Mit-80 pazjent bi tromboċitopenja li ma kinitx għaddiet sa xahar 1, 71.3% irkupraw minn tromboċitopenja ta' Grad 3 jew 4 bi żmien medjan għall-irkupru ta' 2.2 xhur. Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

Ipogammaglobulinemija

Ipogammaglobulinemija ġiet irrappurtata f'19.6% tal-pazjenti ttrattati b'Abecma fl-istudji miġbura bi żmien medjan għall-bidu ta' 100 jum (medda ta' 15 sa 326). Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

Immunogeniċità

Abecma għandu l-potenzjal li jinduċi antikorpi anti-CAR. Fi studji kliniċi, l-immunogeniċità umorali ta' Abecma ġiet imkejla bid-determinazzjoni ta' antikorpi anti-CAR fis-serum qabel u wara l-ġhotti. Fl-istudji miġbura, 4.3% tal-pazjenti rriżultaw pożittivi għal antikorpi anti-CAR qabel l-infużjoni u antikorpi anti-CAR wara l-infużjoni nstabu f'50.5% tal-pazjenti. M'hemm l-ebda evidenza li l-preżenza ta' antikorpi anti-CAR minn qabel jew wara l-infużjoni għandhom impatt fuq l-espansjoni ċellolari, is-sigurtà jew l-effettività ta' Abecma.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Id-*data* dwar doża eċċessiva ta' Abecma hija limitata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: mhux assenjata, Kodiċi ATC: **mhux assenjat**

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Abecma huwa terapija ta' ċelluli T pożittivi għal riċettur kimeriku ta' antiġen (CAR) immirata lejn l-antiġen tal-maturazzjoni taċ-ċelluli B (BCMA), li huwa espress fuq il-wieċ ta' ċelluli tal-plażma normali u malinni. Il-konstruzzjoni CAR tinkludi dominju anti-BCMA mmirat lejn scFv għall-ispeċifiċità tal-antiġen, dominju transmembrana, dominju ta' attivazzjoni taċ-ċellula T CD3-zeta, u dominju kostimulatorju 4-1BB. L-attivazzjoni speċifika għall-antiġen ta' Abecma tirriżulta fi proliferazzjoni ta' ċelluli T pożittivi għal CAR, tnixxija ta' ċitokini u qtil sussegwenti ċitolitiku ta' ċelluli li jesprimu BCMA.

Effikaċja klinika u sigurtà

KarMMA kien studju multicentriku open-label bi grupp wiehed li evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' Abecma f'pazjenti adulti b' majeloma multipla rikaduta u refrattarja li kienu rċevew mill-inqas 3 terapiji preċedenti kontra l-majeloma li jinkludu sustanza immunomodulatorja, inibitur tal-proteasome u antikorp anti-CD38 u li kienu refrattarji għall-aħħar kors ta' trattament. Pazjenti b' involviment ta' majeloma tas-CNS, storja ta' terapiji mmirati lejn il-BCMA, SCT alloġeniku jew terapija preċedenti abbażi tal-ġeni jew terapija oħra taċ-ċelluli T ġenetikament modifikati ġew esklużi. Pazjenti bi storja ta' disturbi tas-CNS (bħal aċċessjonijiet), funzjoni inadegwata tal-fwied, tal-kliwi, tal-mudullun, tal-qalb jew tal-pulmun jew fuq trattament b' immunosuppressanti ġew esklużi.

L-istudju kien jikkonsisti f' fażi ta' qabel it-trattament (skrinjar, lewkafereżi u terapija ta' tranżizzjoni [jekk hemm bżonn]); it-trattament (kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti u infużjoni ta' Abecma); u fażi ta' wara t-trattament (għaddejja) għal minimu ta' 24 xahar wara l-infużjoni ta' Abecma jew sakemm tkun dokumentata l-progressjoni tal-marda, skont liema minnhom tkun l-itwal. Il-perjodu ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti kien ċiklu wiehed ta' 3 ijiem ta' cyclophosphamide (300 mg/m² infużjoni IV kuljum għal 3 ijiem) u fludarabine (30 mg/m² infużjoni IV kuljum għal 3 ijiem) li tibda 5 ijiem qabel id-*data* fil-mira tal-infużjoni ta' Abecma. Il-pazjenti ddaħħlu l-isptar għal 14-il jum wara infużjoni ta' Abecma biex jiġu mmonitorjati u mmaniġġjati CRS u newrotossicità potenzjali.

Mill-140 pazjent li kienu rreġistrati (jiġifieri għaddew minn lewkafereżi), 128 pazjent irċevew l-infużjoni ta' Abecma. Mill-140 pazjent, wiehed biss ma rċevix il-prodott minhabba li falliet il-manifattura. H̄dax-il pazjent ieħor ma ġewx ittrattati b' Abecma, minhabba deċiżjoni tat-tabib (n = 3), irtirar tal-pazjent (n = 4), avvenimenti avversi (n = 1), marda progressiva (n = 1) jew mewt (n = 2) qabel irċevew Abecma.

Terapija kontra l-kanċer għall-kontroll tal-marda (terapija ta' tranżizzjoni) kienet permessa bejn l-afereżi u t-tnaqqis tal-limfoċiti bl-aħħar doża tinghata mill-inqas 14-il jum qabel il-bidu tal-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti. Mill-128 pazjent ittrattati b' Abecma, hafna mill-pazjenti (87.5%) irċevew terapija kontra l-kanċer għall-kontroll tal-marda fid-diskrezzjoni tal-investigatur.

Id-doži fil-mira fl-istudju kliniku kienu 150, 300 jew 450 x 10⁶ ċelluli T pożittivi għal CAR għal kull infużjoni. Il-medda tad-doża permessa kienet minn 150 sa 540 x 10⁶ ċelluli T pożittivi għal CAR. Tabella 4 hawn taht turi l-livelli tad-doża fil-mira użati fl-istudju kliniku bbażati fuq iċ-ċelluli T pożittivi għal CAR totali u l-medda korrispondenti tad-doża attwali mogħtija definita bħala ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR.

Tabella 4. Doża totali ta' ċelluli T pożittivi għal CAR bil-medda tad-doża korrispondenti ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR (x10⁶)

Doża fil-mira bbażata fuq iċ-ċelluli T pożittivi għal CAR totali, inklużi kemm iċ-ċelluli vijabbli kif ukoll dawk mhux vijabbli (x10⁶)	Ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR (x10⁶) (min., mass.)
150	133 sa 181
300	254 sa 299
450	307 sa 485

Tabella 5 tiġbor fil-qosor il-karatteristiċi tal-pazjent u tal-marda fil-linja bażi għall-popolazzjoni rreġistrata u ttrattata fl-istudju.

Tabella 5. Karatteristiċi demografiċi/tal-marda fil-linja bażi għall-popolazzjoni studjata

Karatteristika	Total irreġistrati (N = 140)	Total ittrattati (N = 128)
Età (snin)		
Medjan (min; mass)	60.5 (33, 78)	60.5 (33, 78)
≥ 65 sena, n (%)	48 (34.3)	45 (35.2)
≥ 75 sena, n (%)	5 (3.6)	4 (3.1)
Sess maskil, n (%)	82 (58.6)	76 (59.4)
Razza, n (%)		
Asjatiċi	3 (2.1)	3 (2.3)
Suwed	8 (5.7)	6 (4.7)
Bojod	113 (80.7)	103 (80.5)
Status tal-prestazzjoni ECOG, n (%)		
0	60 (42.9)	57 (44.5)
1	77 (55.0)	68 (53.1)
2 ^a	3 (2.1)	3 (2.3)
Pazjenti bi plażmaċitoma ekstramedullari, n (%)	52 (37.1)	50 (39.1)
Żmien mid-dijanjosi inizjali (snin), medjan (min, mass)	6 (1.0, 17.9)	6 (1.0, 17.9)
Trapjant preċedenti ta' ċelluli staminali, n (%)	131 (93.6)	120 (93.8)
Riskju ċitogenetiku għoli fil-linja bażi^{b,c}	46 (32.9)	45 (35.2)
Stadju ISS rivedut fil-linja bażi (derivat)^d, n (%)		
Stadju I	14 (10.0)	14 (10.9)
Stadju II	97 (69.3)	90 (70.3)
Stadju III	26 (18.6)	21 (16.4)
Mhux magħruf	3 (2.1)	3 (2.3)
Numru ta' terapiji preċedenti kontra l-majeloma^e, medjan (min, mass)	6 (3, 17)	6 (3, 16)
Refrattarja tripla^f, n (%)	117 (83.6)	108 (84.4)

Karatteristika	Total irregistrati (N = 140)	Total ittrattati (N = 128)
Tnehhija tal-kreatinina (mL/min), n (%)		
< 30	3 (2.1)	1 (0.8)
30 sa < 45	9 (6.4)	8 (6.3)
45 sa < 60	13 (9.3)	10 (7.8)
60 sa < 80	38 (27.1)	36 (28.1)
≥ 80	77 (55.0)	73 (57.0)

mass = massimu; min = minimu

^a Dawn il-pazjenti kellhom punteġġi ECOG ta' < 2 fl-iskrinjar għall-eligibbiltà iżda sussegwentement iddeterjoraw għal punteġġi ECOG ta' ≥ 2 fil-linja bażi qabel il-bidu tal-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti.

^b Anormalità ċitogenetika fil-linja bażi kienet ibbażata fuq ċitogenetika fil-linja bażi minn laboratorju ċentrali, jekk disponibbli. Jekk il-laboratorju ċentrali ma kienx disponibbli jew ma kienx magħruf, intużat ċitogenetika qabel l-iskrinjar.

^c Riskju għoli definit bhala tħassir fil-kromożoma 17p (del[17p]), traslokazzjoni li tinvolvi l-kromożomi 4 u 14 (t[4;14]) jew traslokazzjoni li tinvolvi l-kromożomi 14 u 16 (t[14;16]).

^d L-ISS rivedut inkiseb bl-użu tal-istadju tal-ISS fil-linja bażi, anormalità ċitogenika u lactate dehydrogenase fis-serum.

^e Induzzjoni bi jew mingħajr trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici u b'terapija ta' manutenzjoni jew mingħajrha kienet ikkunsidrata terapija wahda.

^f Refrattarja tripla hija definita bhala refrattarja għal sustanza immunomodulatorja, inibitur tal-proteasome u antikorp anti-CD38.

Iż-żmien medjan mil-lewkafereżi sa meta kien disponibbli l-prodott kien 32 jum (medda: 24 sa 55 jum) u ż-żmien medjan mil-lewkafereżi sal-infuzjoni kien 40 jum (medda: 33 sa 79 jum). Id-doża medjana attwali rċevuta fid-dożi kollha fil-mira fl-istudju kliniku kienet ta' 315.3×10^6 ċelluli T pożittivi għal CAR (medda ta' 150.5 sa 518.4).

L-effikaċja giet ivvalutata fuq il-baži tar-rata ta' rispons globali (ORR, overall response rate), ir-rata ta' rispons komplut (CR, complete response) u t-tul tar-rispons (DOR, duration of response), kif determinati minn kumitat ta' revizjoni indipendenti. Punti aħħarin oħra tal-effikaċja kienu jinkludu marda residwa minima (MRD, minimal residual disease) bl-użu ta' sekwenzjar tal-ġenerazzjoni li jmiss (NGS, next-generation sequencing).

Ir-riżultati tal-effikaċja tad-dożi fil-mira fl-istudju kliniku (150 sa 450×10^6 ċelluli T pożittivi għal CAR) huma murija fit-Tabella 6. Is-segwitu medjan kien ta' 19.9 xhur għall-pazjenti kollha trattati b'Abecma.

Tabella 6. Sommarju tal-effikaċja bbażat fuq l-istudju KarMMa

	Irregistrati ^a (N = 140)	Popolazzjoni ttrattata Doża fil-mira ta' Abecma (ċelluli T pożittivi għal CAR)			
		150 x 10 ^{6b} (N = 4)	300 x 10 ⁶ (N = 70)	450 x 10 ⁶ (N = 54)	Total 150 to 450 x 10 ⁶ (N = 128)
Rata ta' rispons globali (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	94 (67.1)	2 (50.0)	48 (68.6)	44 (81.5)	94 (73.4)
95% CI ^c	59.4, 74.9	6.8, 93.2	56.4, 79.1	68.6, 90.7	65.8, 81.1
CR jew aħjar, n (%)	42 (30.0)	1 (25.0)	20 (28.6)	21 (38.9)	42 (32.8)
95% CI ^c	22.4, 37.6	0.6, 80.6	18.4, 40.6	25.9, 53.1	24.7, 40.9
VGPR jew aħjar, n (%)	68 (48.6)	2 (50.0)	31 (44.3)	35 (64.8)	68 (53.1)
95% CI ^c	40.3, 56.9	6.8, 93.2	32.4, 56.7	50.6, 77.3	44.5, 61.8
Status negattiv għal MRD^d u ≥ CR					

	Irreġistrati ^a (N = 140)	Popolazzjoni ttrattata Doża fil-mira ta' Abecma (ċelluli T pożittivi għal CAR)			
		150 x 10 ^{6b} (N = 4)	300 x 10 ⁶ (N = 70)	450 x 10 ⁶ (N = 54)	Total 150 to 450 x 10 ⁶ (N = 128)
Ibbażat fuq pazjenti ttrattati	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25.0)	17 (24.3)	14 (25.9)	32 (25.0)
95% CI	–	0.6, 80.6	14.8, 36.0	15.0, 39.7	17.8, 33.4
Żmien għar-rispons, n	94	2	48	44	94
Medjan (xhur)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min, mass	0.5, 8.8	1.0, 1.0	0.5, 8.8	0.9, 2.0	0.5, 8.8
Tul tar-rispons (PR jew aħjar)^c, n	94	2	48	44	94
Medjan (xhur)	10.6	15.8	8.5	11.3	10.6
95% CI	8.0, 11.4	2.8, 28.8	5.4, 11.0	10.3, 17.0	8.0, 11.4

CAR = riċettur kimeriku ta' antigen; CI = intervall ta' kunfidenza; CR = rispons komplut; MRD = marda residwa minima; NE = ma jistax jiġi smat; PR = rispons parzjali; sCR = rispons kopmlut strett; VGPR = rispons parzjali tajjeb hafna.

^a Il-pazjenti kollha li għaddew mil-lewkaferezi.

^b Id-doża ta' 150 x 10⁶ ċelluli T pożittivi għal CAR mhijiex parti mill-medda tad-doża approvata.

^c Għal "Total (Popolazzjoni trattata" u "Popolazzjoni rreġistrata"): Wald CI; għal livelli ta' doża fil-mira individwali: CI eżatt ta' Clopper-Pearson.

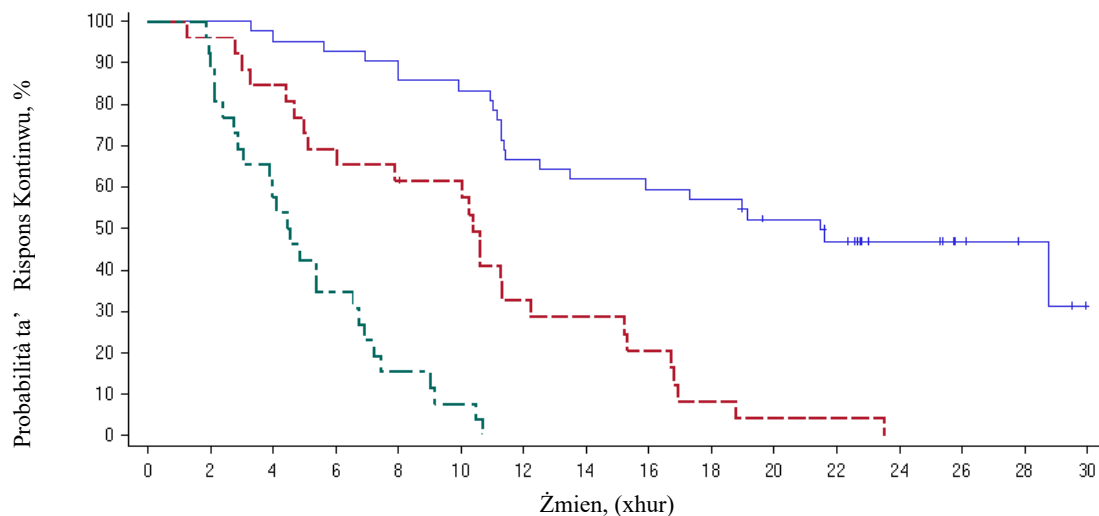
^d Ibbażat fuq limitu ta' 10⁻⁵ bl-użu ta' assaġġ tas-sekwenzar tal-generazzjoni li jmiss. CI ta' 95% għall-perċentwal ta' rizzultat negattiv għal MRD uża s-CI eżatt ta' Clopper-Pearson għal-livelli tad-doża fil-mira individwali kif ukoll għall-Popolazzjoni ttrattata.

^e Il-medjan u 95% CI huma bbażati fuq l-approċċ Kaplan-Meier.

Nota: Id-doża fil-mira hija 450 x 10⁶ ċelluli T pożittivi għal CAR fil-medda minn 150 sa 540 x 10⁶ ċelluli T pożittivi għal CAR. Id-doża ta' 150 x 10⁶ ċelluli T pożittivi għal CAR mhijiex parti mill-medda tad-doża approvata.

Il-kurva ta' Kaplan-Meier tat-tul tar-rispons skont l-aħjar rispons globali hija murija f'Figura 1.

Figura 1. Il-kurva ta' Kaplan-Meier tat-tul tar-rispons ibbażata fuq revizjoni tal-kumitat tar-rispons indipendenti skont il-kriterji tal-IMWG – skont l-aħjar rispons globali (popolazzjoni ttrattata b'Abecma)



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

— CR jew aħjar: Individwi: 42; Avvenimenti: 23; Medjan: 21.45 (95% CI: 12.52, NE)

- - - VGPR: Individwi: 26; Avvenimenti: 25; Medjan: 10.38 (95% CI: 5.09, 12.22)

- - - PR: Individwi: 26; Avvenimenti: 26; Medjan: 4.50 (95% CI: 2.86, 6.54)

CI = intervall ta' kunfidenza; IMWG = Grupp Internazzjonali ta' Hidma dwar il-Majeloma; NE = ma setax jiġi stmat. Żewġ pazjenti b'doża ta' 150×10^6 ċelluli T pożittivi għal CAR, li mhijiex parti mill-medda tad-doża approvata, huma inkluzi f'Figura 1.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Fil-prova klinika ta' Abecma, 48 (34.3%) pazjent fl-istudju KarMMA kellhom 65 sena jew aktar u 5 (3.6%) kellhom 75 sena jew aktar (ara Tabella 5). Ma ġew osservati l-ebda differenzi klinikament importanti fis-sigurtà jew l-effettività ta' Abecma bejn dawn il-pazjenti u pazjenti iżgħar minn 65 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Abecma f'kull kategorija tal-popolazzjoni pedjatrika fit-ttrattament ta' neoplażmi ta' ċelluli B maturi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara infużjoni ta' Abecma, iċ-ċelluli T pożittivi għal CAR jipproliferaw u jgħaddu minn espansjoni multi-log rapida segwita minn tnaqqis biesponenzjali. Iż-żmien medjan tal-espansjoni massima fid-demmi periferali (T_{max}) seħħ 11-il jum wara l-infużjoni.

Abecma jista' jppersisti fid-demmi periferali sa sena wara l-infużjoni.

Il-livelli tat-transġene ta' Abecma kienu assoċjati b'mod pożittiv ma' rispons oġġettiv tat-tumur (rispons parzjali jew aħjar). Il-livelli medjani tas- C_{max} f'pazjenti li kellhom rispons (N = 93) kienu

madwar 4.5 darbjet oghla meta mqabbla mal-livelli korrispondenti f'pazjenti li ma kellhomx rispons (N = 34). L-AUC_{0-28 days} medjan f'pazjenti li kellhom rispons (N = 93) kien madwar 5.5 darbjet oghla minn dawk li ma rrispondewx (N = 32).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi u tal-fwied

Ma twettqux studji dwar l-indeboliment tal-fwied u tal-kliewi b'Abecma.

L-effetti tal-età, il-piż, is-sess tal-persuna jew ir-razza

L-età (medda; 33 sa 78 sena) ma kellha l-ebda impatt fuq il-parametri ta' espansjoni ta' Abecma. Il-farmakokinetika ta' Abecma f'pazjenti li għandhom inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati.

Pazjenti b'piż tal-ġisem aktar baxx kellhom espansjoni ċellolari oghla. Minhabba varjabbiltà għolja fl-espansjoni ċellolari farmakokinetika, l-effett ġenerali tal-piż fuq il-parametri tal-espansjoni ta' Abecma huwa meqjus li mhuxwix klinikament rilevanti.

Is-sess tal-persuna ma kellu l-ebda impatt fuq il-parametri ta' espansjoni ta' Abecma.

Ir-razza u l-etnicità ma kellhom l-ebda impatt sinifikanti fuq il-parametri ta' espansjoni ta' Abecma.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Abecma jikkonsisti f'ċelluli T umani modifikati, għalhekk m'hemm l-ebda assaġġi rappreżentattivi *in vitro*, mudelli *ex vivo*, jew mudelli *in vivo* li jistgħu jindirizzaw b'mod preċiż il-karatteristiċi tossikoloġiċi tal-prodott uman. Għalhekk, ma twettqux studji tat-tossikoloġija tradizzjonali użati għall-iżvilupp tal-medicina.

Ma twettqux assaġġi tat-tossicità fil-ġeni u tal-karcinogenicità.

Studji dwar l-espansjoni *in vitro* minn donaturi f'saħħithom u pazjenti ma wrew l-ebda evidenza għal trasformazzjoni u/jew immortalizzazzjoni u l-ebda integrazzjoni preferenzjali f'ħdejn ġeni ta' thassib fiċ-ċelluli T ta' Abecma.

Minhabba n-natura tal-prodott, studji mhux kliniċi dwar il-fertilità, ir-riproduzzjoni u l-iżvilupp ma sarux.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

CryoStor CS10
Sodium chloride
Sodium gluconate
Sodium acetate trihydrate
Potassium chloride
Magnesium chloride
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Abecma huwa stabbli għal sena meta jinħażen fil-fażi tal-fwar tan-nitroġenu likwidu ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).

Kull borża trid tingħata b'infużjoni fi żmien siegħa minn meta tibda tinħall mill-friża. Wara li tinħall, il-volum tal-prodott maħsub għall-infużjoni għandu jinżamm f'temperatura tal-kamra (20°C–25°C).

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żomm iffriżat waqt il-ħażna u l-garr fil-faži tal-fwar tan-nitroġenu likwidu ($\leq -130^{\circ}\text{C}$) u żomm iffriżat sakemm il-pazjent ikun lest għat-trattament biex tiżgura li ċelluli awtologi ħajjin vijabbli jkunu disponibbli għall-għoti lill-pazjent. Il-prodott M'GHANDUX jerga' jiġi iffriżat wara li jinħall.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara li l-prodott mediċinali jinħall mill-friża, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Borża/boroż tal-krijopreservazzjoni tal-ethylene vinyl acetate b'tubu miżjud issiġillat li fih 10-30 mL (borża ta' 50 mL), 30-70 mL (borża ta' 250 mL) jew 55-100 mL (borża ta' 500 mL) ta' dispersjoni taċ-ċelluli.

Kull borża tal-krijopreservazzjoni hija ppakkjata individwalment f'cassette tal-metall.

Doża waħda ta' trattament individwali hija magħmula minn borża waħda jew aktar tal-infużjoni tal-istess daqs u volum tal-mili.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Abecma għandu jiġi ttrasportat fiċ-ċentru tat-trattament f'kontenituri magħluqa, li ma jinkisrux u li ma jnixxux.

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tad-demem uman. Professjonisti tal-kura tas-saħħa li jkunu qed jimmaniġġjaw Abecma għandhom jieħdu l-miżuri ta' prekawzjoni adattati (jilbsu l-ingwanti u nuċċali) sabiex jevitaw it-trasmissjoni ta' mard infettiv.

Preparazzjoni qabel l-għoti

Qabel l-infużjoni ta' Abecma, għandu jiġi kkonfermat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-cassette(s), il-borża/boroż tal-infużjoni u ċ-ċertifikat tar-rilaxx għall-infużjoni (RFIC) tal-pazjent. Il-borża tal-infużjoni m'għandhiex titneħħa mill-cassette jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent ma taqbilx mal-pazjent intenzjonat. Il-kumpanija għandha tiġi kkuntattjata minnufih jekk ikun hemm xi diskrepanzi bejn it-tikketti u l-identifikaturi tal-pazjent.

Jekk tasal aktar minn borża waħda tal-infużjoni għat-trattament, holl il-boroż tal-infużjoni mill-friża waħda waħda. Il-ħin li Abecma jieħu biex jinħall mill-friża u l-infużjoni għandhom ikunu kkoordinati. Il-ħin tal-bidu tal-infużjoni għandu jiġi kkonfermat bil-quddiem u jiġi aġġustat għall-ħin li jieħu biex jinħall mill-friża sabiex Abecma jkun disponibbli għall-infużjoni meta l-pazjent ikun lest.

It-Tidwib

- Neħhi l-borża tal-infużjoni ta' Abecma mill-cassette u spezzjona l-borża tal-infużjoni għal kwalunkwe difett fl-integrità tal-kontenitur bħal tiċrit jew xquq qabel ma jinħall. Jekk il-borża tal-infużjoni tidher fiha ħsara jew li qed tnixxi, m'għandhiex tiġi infuża u għandha tintrema skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart minn materjali derivati mill-bniedem.
- Poġġi l-borża tal-infużjoni ġewwa t-tieni borża sterili.
- HOLL Abecma mill-friża f'temperatura ta' madwar 37°C bl-użu ta' apparat approvat biex iħoll mill-friża jew banjumarija sakemm ma jkunx jidher silġ fil-borża tal-infużjoni. HAWWAD bil-mod il-kontenut tal-borża biex tferrex iċ-ċapep tal-materjal ċellolari. Jekk jibqgħu jidhru ċapep

taċ-ċelluli, kompli hawwad bil-mod il-kontenut tal-borża. Ċapep żgħar ta' materjal ċellolari għandhom jinfirxu b'taħlit manwali bil-mod. Taħsilx, iddawwarx u/jew tissospendix mill-ġdid lil Abecma f'sustanza ġdida qabel l-infużjoni.

L-Għoti ta' Abecma

- Ipprajmja t-tubi tas-sett tal-infużjoni b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni qabel infużjoni.
- Agħti l-infużjoni ta' Abecma fi żmien siegħa minn meta jkun beda jinhall mill-friża kemm jista' jkun ittollerat malajr mill-fluss tal-gravità.
- Wara li jiġi infuż il-kontenut kollu tal-borża tal-infużjoni, laħlah it-tubi b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni bl-istess rata ta' infużjoni biex tiżgura li jingħata l-prodott kollu.
- Segwi l-istess proċedura għal kull borża tal-infużjoni sussegwenti għall-pazjent identifikat.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Prodott mediċinali mhux użat u l-materjal koll li jkun ġie f'kuntatt ma' Abecma (skart solidu u likwidu) għandu jiġi mmaniġġjat u mormi bħala skart li għandu potenzjal infettiv skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.

L-esponiment aċċidentali

F'każ ta' esponiment aċċidentali, għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivati mill-bniedem. L-uċuħ fejn ġie ppreparat u l-materjali li potenzjalment ikunu ġew f'kuntatt ma' Abecma għandhom jiġu ddekontaminati b'diżinfettant xieraq.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1539/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 Awissu 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Celgene Corporation
Building S12
556 Morris Avenue
Summit, NJ 07901
l-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
In-Netherlands

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fil-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Elementi ewlenin:

Disponibbiltà ta' tocilizumab u kwalifikazzjoni tas-sit permezz tal-programm ta' distribuzzjoni kkontrollata

L-MAH għandu jiżgura li l-isptarijiet u ċ-ċentri assoċjati tagħhom li jagħtu Abecma jkunu kkwalifikati skont il-programm ta' distribuzzjoni kkontrollata maqbul billi:

- jiżgura aċċess immedjat fuq il-post għal doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent qabel l-infużjoni ta' Abecma. Iċ-ċentru tat-trattament għandu jkollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża preċedenti. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas li jkun elenkat fil-katalgu ta' skarsezza tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, irid jiġi aċċertat li miżuri alternattivi adattati għat-trattament tas-CRS ikunu disponibbli fuq il-post minflok tocilizumab.
- il-professjonisti tal-kura tas-saħħa (HCP, *healthcare professionals*) involuti fit-trattament ta' pazjent ikunu lestew il-programm edukattiv b'suċċess.

Programm edukattiv

Qabel it-tneġġja ta' Abecma f'kull Stat Membru, l-MAH għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-materjal edukattiv mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Programm edukattiv tal-HCP

L-HCPs kollha li huma mistennija li jordnaw, jagħtu u jamministraw Abecma għandhom jingħataw gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa, li jkun fiha informazzjoni dwar:

- l-identifikazzjoni ta' CRS u r-reazzjonijiet newroloġiċi avversi serji;
- l-immaniġġjar ta' CRS u r-reazzjonijiet newroloġiċi avversi serji;
- il-monitoraġġ adegwat ta' CRS u r-reazzjonijiet newroloġiċi serji;
- il-provvista tal-informazzjoni rilevanti kollha lill-pazjenti;
- li jiġi aċċertat aċċess immedjat fuq il-post għal doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent qabel l-infużjoni ta' Abecma. Iċ-ċentru tat-trattament għandu jkollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża preċedenti. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas li jkun elenkat fil-katalgu ta' skarsezza tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, aċċerta li miżuri alternattivi adattati għat-trattament tas-CRS ikunu disponibbli fuq il-post;
- id-dettalji ta' kuntatt għall-ittestjar tal-kampjun tat-tumur wara li jiżviluppa tumur sekondarju malinn li joriġina minn ċellula T;
- li jipprovdu informazzjoni dwar l-istudju dwar is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul u l-importanza li wieħed jikkontribwixxi għal studju bħal dan;
- li jiżguraw li r-reazzjonijiet avversi jiġu rrapportati b'mod adegwat u xieraq;
- li jiżguraw li istruzzjonijiet iddettalji dwar il-proċedura ta' tidwib ikunu pprovduti.

Programm edukattiv tal-pazjent

Il-pazjenti kollha li jirċievu Abecma għandhom jiġu pprovduti b'kard tal-pazjent, li jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin :

- ir-riskji ta' CRS u reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji assoċjati ma' Abecma;
- il-htieġa li jirrapportaw immedjatament is-sintomi ta' CRS u NT suspettati lit-tabib li qed jittrattahom;
- il-htieġa li jibqgħu fil-viċinanzi tal-post fejn ingħata Abecma għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-infużjoni ta' Abecma;
- il-htieġa li jzommu fuqhom il-kard tal-pazjent il-ħin kollu;
- tfakkira biex il-pazjenti juru l-karta tal-pazjent lill-HCPs kollha, inkluż f'kundizzjonijiet ta' emerġenza u messaġġ għall-HCPs li l-pazjent qed juża Abecma;
- oqsma fejn jistgħu jinkitbu d-dettalji ta' kuntatt ta' min kiteb ir-riċetta u n-numru tal-lott.

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġu kkaratterizzati aktar l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' Abecma f'pazjenti adulti b'majeloma multipla rikaduta u refrattarja li jkunu rċevew mill-inqas tliet terapiji preċedenti, inkluż sustanza immunomodulatorja, inibitur tal-proteasome u antikorp anti-CD38 u li jkunu wrew progressjoni tal-marda bl-aħħar terapija, il-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju prospettiv ibbażat fuq dejta minn reġistru, skont protokoll maqbul.	Ir-rapporti interim għandhom jiġu sottomessi skont l-RMP. Rapport finali: Q1 2043

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiz-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex tiġi kkonfermata l-effikaċja u s-sigurtà ta' Abecma f'pazjenti adulti b'majeloma multipla rikaduta u refrattarja li rċevew mill-inqas tliet terapiji preċedenti, il-MAH għandu jissottometti r-riżultati tal-Istudju ta' Fazi 3 KarMMa-3 (MM-003) li jqabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' Abecma ma' korsijiet standard f'individwi b'majeloma multipla rikaduta u refrattarja.	Jannar 2024

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KONTENITUR TA' BARRA (CASSETTE)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Abecma 260 - 500 x 10⁶ ċelluli dispersjoni għall-infużjoni
idecabtagene vicleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Ċelloli T umani awtologi ġenetikament modifikati *ex vivo* bl-użu ta' vettur lentivirali li jikkodifika
riċettur kimeriku ta' antiġen (CAR) li jirrikonoxxi BCMA.
Fih 260 - 500 x 10⁶ ċelluli T vijabbli CAR+.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: CryoStor CS10, sodium chloride, sodium gluconate, sodium acetate trihydrate, potassium
chloride, magnesium chloride, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar
informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Dispersjoni għall-infużjoni
10-30 mL f'kull borża
30-70 mL f'kull borża
55-100 mL f'kull borża

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Tirradjax.
Użu għal ġol-vini.
Hawwad bil-mod il-kontenut tal-borża waqt li jinħall.
TUŻAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.
IEQAF u kkonferma l-ID tal-pazjent.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Għal użu awtologu biss.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen iffriżat fil-fażi tal-fwar tan-nitroġenu likwidu ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).
Thollx il-prodott sakemm tasal biex tużah.
Tiffriżahx mill-ġdid.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina fiha ċelluli tad-demem uman modifikati ġenetikament.
Il-mediċina mhux użata jew il-materjal ta' skart għandhom jintremew f'konformità mal-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar tal-iskart f'materjal derivat mill-bniedem.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1539/001

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT**SEC:**

Isem:

Kunjom:

Data tat-Twelid tal-Pazjent:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lott:

ID tal-Borża:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

BORŻA TAL-INFUŻJONI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Abecma 260 - 500 x 10⁶ ċelluli dispersjoni għall-infużjoni
idecabtagene vicleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Ċelluli T umani awtologi ġenetikament modifikati *ex vivo* bl-użu ta' vettur lentivirali li jikkodifika
riċettur kimeriku ta' antiġen (CAR) li jirrikonoxxi BCMA.
Fih 260 - 500 x 10⁶ ċelluli T vijabbli CAR+.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: CryoStor CS10, sodium chloride, sodium gluconate, sodium acetate trihydrate, potassium
chloride, magnesium chloride, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar
informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Dispersjoni għall-infużjoni
10-30 mL f'kull borża
30-70 mL f'kull borża
55-100 mL f'kull borża

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Tirradjax.
Użu għal ġol-vini.
Hawwad bil-mod il-kontenut tal-borża waqt li jinħall.
TUŻAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Għal użu awtologu biss.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen iffriżat fil-fażi tal-fwar tan-nitroġenu likwidu ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).
Thollx il-prodott sakemm tasal biex tużah.
Tiffriżahx mill-gdid.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina fiha ċelluli tad-demem uman modifikati ġenetikament.
Il-mediċina mhux użata jew il-materjal ta' skart għandhom jintremew f'konformità mal-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar tal-iskart f'materjal derivat mill-bniedem.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1539/001

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Isem:
Kunjom:
Data tat-Twelid tal-Pazjent:
Aph ID/DIN:
JOIN:
Lott:
ID tal-Borża:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IĊ-ĊERTIFIKAT TAR-RILAXX GHALL-
INFUŻJONI (RFIC) INKLUŻ MA' KULL KONSENJA GHAL PAZJENT WIEHED**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Abecma 260 - 500 x 10⁶ ċelluli dispersjoni għall-infużjoni
idecabtagene vicleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Ċelloli T umani awtologi ġenetikament modifikati *ex vivo* bl-użu ta' vettur lentivirali li jikkodifika
riċettur kimeriku ta' antiġen (CAR) li jirrikonoxxi BCMA.

**3. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI U D-DOŻA
TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ID tal-borża għall-għoti	Volum tal-mili attwali (mL)*	Għadd ta' ċelluli T vijabbli CAR+ f'kull borża
ID tal-Borża:		
ID tal-Borża: <input type="checkbox"/> M/A		
ID tal-Borża: <input type="checkbox"/> M/A		
ID tal-Borża: <input type="checkbox"/> M/A		
ID tal-Borża: <input type="checkbox"/> M/A		
ID tal-Borża: <input type="checkbox"/> M/A		
ID tal-Borża: <input type="checkbox"/> M/A		
ID tal-Borża: <input type="checkbox"/> M/A		
Numru totali ta' boroż għall-għoti	Volum tad-doża totali	Doża (numru totali ta' ċelluli T vijabbli CAR+)

*Il-volum attwali huwa l-volum tal-prodott mediċinali mimli f'kull borża u jista' jkun li ma jkunx l-istess bħall-volum fil-mira
mniżżel fuq it-tikketta tal-borża tal-prodott mediċinali.

4. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

5. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ŻOMM DAN ID-DOKUMENT U KUN BIH META TKUN QED TIPPREPARA BIEK TAGĦTI
ABECMA.

Għal użu awtologu biss.

6. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Mhux applikabbli.

7. DATA TA' SKADENZA U INFORMAZZJONI OHRA SPEĊIFIKA DWAR IL-LOTT

Informazzjoni dwar il-prodott u d-doża

Manifatturat minn:	
Data tal-manifattura:	
Data ta' skadenza:	
Perċentwal ta' vijabbiltà taċ-ċelluli:	

8. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina fiha ċelluli ġenetikament modifikati tad-demm uman.
Mediċina mhux użata jew materjal ta' skart għandhom jintremew skont il-linji gwida lokali dwar l-immuniġġjar ta' skart minn materjali derivati mill-bniedem.

9. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Informazzjoni dwar il-pazjent

Isem:		Kunjom:	
Data tat-twelid:		Numru tal-lott:	
JOIN:		Pajjiż:	
APH ID/DIN:			
SEC:			

10. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

11. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1539/001

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Abecma 260 sa 500 x 10⁶ ċelluli dispersjoni għall-infużjoni idecabtagene vicleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek se jagħtik Kard ta' Twissija tal-Pazjent. Aqraha sew u segwi l-istruzzjonijiet ta' fuqha.
- Dejjem uri l-Kard ta' Twissija tal-Pazjent lit-tabib jew lill-infermier tiegħek meta jkollok appuntament magħhom jew jekk tidhol l-isptar.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Abecma u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Abecma
3. Kif jinghata Abecma
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Abecma
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Abecma u għalxiex jintuża

X'inhum Abecma

Abecma huwa tip ta' mediċina msejha "terapija b'ċelluli ġenetikament modifikati". Is-sustanza attiva fil-mediċina hija idecabtagene vicleucel, li ssir miċ-ċelluli bojod tad-demem tiegħek stess, li jissejhu ċelluli T.

Għalxiex jintuża Abecma

Abecma jintuża għat-trattament ta' adulti b'majeloma multipla, li huwa kanċer tal-mudullun tal-għadam.

Jinghata meta trattamenti preċedenti għall-kanċer tiegħek ma jkunux ħadmu jew ikun reġa' feġġ il-kanċer.

Kif jaħdem Abecma

Iċ-ċelluli bojod tad-demem jittiehdu mid-demem tiegħek u huma ġenetikament modifikati biex ikunu jistgħu jimmiraw lejn iċ-ċelluli tal-majeloma f'ġismek.

Meta Abecma jiġi infuż fid-demem tiegħek, iċ-ċelluli bojod tad-demem modifikati joqtlu iċ-ċelluli tal-majeloma.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Abecma

M'għandekx tingħata Abecma

- jekk inti allergiku għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Jekk taħseb li tista' tkun allergiku, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir.
- jekk inti allergiku għal xi sustanza fil-medicini li se tingħata għall-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti, li tintuża biex tipprepara ġismek għat-trattament ta' Abecma.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Qabel ma tingħata Abecma, għid lit-tabib tiegħek jekk

- għandek kwalunkwe problema tal-pulmun jew tal-qalb.
- għandek pressjoni tad-demem baxxa.
- kellek trapjant ta' ċelluli staminali fl-aħħar 4 xhur.
- għandek sinjali jew sintomi ta' marda tat-trapjant kontra l-bniedem li jkun sarlu trapjant. Dan jiġri meta ċelluli trapjantati jattakkaw ġismek, u jikkawżaw sintomi bħal raxx, dardir, rimettar, dijarea u demm fl-ippurgar.
- għandek infezzjoni. L-infezzjoni se tiġi ttrattata qabel ma tingħata Abecma.
- tinnota li s-sintomi tal-kanċer tiegħek sejrin għall-agħar. Għall-majeloma dawn jistgħu jinkludu deni, thossok dgħajjef, uġiġh fl-għadam, telf ta' piż bla spjegazzjoni.
- kellek infezzjoni b'ċitomegalovirus (CMV), bil-virus tal-epatite B jew C jew bil-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV).
- hadt tilqima fis-6 ġimghat preċedenti jew qed tippjana li tiehu tilqima fix-xhur li ġejjin.

Jekk kwalunkwe minn dawn t'hawn fuq japplikaw għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata Abecma.

Testijiet u kontrolli

Qabel ma tingħata Abecma, it-tabib tiegħek se:

- Jiċċekkja l-pulmun, il-qalb u l-pressjoni tad-demem tiegħek.
- Jara jsibx sinjali ta' infezzjoni; kwalunkwe infezzjoni tiġi ttrattata qabel ma tingħata Abecma.
- Jiċċekkja jekk il-kanċer tiegħek hux sejjer għall-agħar.
- Jiċċekkja għal infezzjoni ta' CMV, tal-epatite B, tal-epatite C jew tal-HIV.

Wara li tkun ingħatajt Abecma

- Hemm effetti sekondarji serji li trid tgħid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek bihom minnufih u li jistgħu jeħtieġu li tikseb attenzjoni medika immedjata. Ara "Effetti sekondarji serji" f'sezzjoni 4.
- It-tabib tiegħek se jiċċekkja regolarment l-għadd tad-demem tiegħek billi n-numru ta' ċelluli tad-demem jista' jonqos.
- Ibqa' viċin iċ-ċentru tal-kura fejn ingħatalek Abecma għal mill-inqas 4 ġimghat. Ara sezzjonijiet 3 u 4.
- Tagħtix demm, organi, tessuti jew ċelluli għal trapjant.

Tfal u adolexxenti

Abecma m'għandux jingħata lil tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena.

Medicini oħra u Abecma

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Medicini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek

Qabel ma tingħata Abecma, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu xi medicini li jdgħajfu s-sistema immuni tiegħek bħal kortikosteroidi. Dan għaliex dawn il-medicini jistgħu jinterferixxu mal-effett ta' Abecma.

Ara sezzjoni 3 għal informazzjoni dwar il-medicini li se tingħata qabel ma tiehu Abecma.

Tilqim

M'għandekx tinghata ċerti vaċċini msejha vaċċini ħajjin:

- fis-6 ġimghat ta' qabel ma tinghata kors qasir ta' kimoterapija (imsejha kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti) biex jipprepara l-ġismek għal Abecma.
- waqt it-trattament b'Abecma.
- wara t-trattament waqt li s-sistema immuni tkun qed tirkupra.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek bżonn tieħu xi tilqim.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tinghata din il-medicina. Dan għaliex l-effetti ta' Abecma f'nisa tqal jew li qed iredgħu mhumiex magħrufa u jista' jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielta tiegħek jew lit-tarbija li qed titredda'.

- Jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila wara t-trattament b'Abecma, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.
- Se jsirlek test tat-tqala qabel ma tibda t-trattament. Abecma għandu jinghata biss jekk ir-riżultati juru li m'intix tqila.

Iddiskuti t-tqala mat-tabib tiegħek jekk irċevejt Abecma.

Sewqan u thaddim ta' magni

Issuqx, thaddimx magni u tiħux sehem f'attivitajiet li jeħtieġu li tkun attent għal mill-inqas 8 ġimghat wara t-trattament jew sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek li għaddielek kompletament. Abecma jista' jġiegħlek thossok bi nġhas, jikkawża konfużjoni jew aċċessjonijiet.

Abecma fih sodium, potassium u dimethyl sulfoxide (DMSO)

Din il-medicina fiha sa 752 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull doża. Dan huwa ekwivalenti għal 37.6% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Din il-medicina fiha 274 mg ta' potassium f'kull doża. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi jew f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' potassium li jieħdu fid-dieta.

Jekk ma kontx preċedement espost għal DMSO, għandek tiġi osservat mill-qrib matul l-ewwel minuti tal-perjodu ta' infużjoni.

3. Kif jinghata Abecma

L-għoti tad-demmi biex jiġi magħmul Abecma miċ-ċelluli bojod tad-demmi tiegħek

- It-tabib tiegħek se johodlok ftit mid-demmi tiegħek billi juża tubu (kateter) fil-vina tiegħek. Uħud miċ-ċelluli bojod tad-demmi tiegħek jiġu sseparati mid-demmi tiegħek u l-bqija tad-demmi jiġi rritornat f'ġismek. Din tissejjaħ "lewkaferezi" u tista' tieħu minn 3 sa 6 sigħat. Dan il-proċess għandu mnejn ikollu bżonn jiġi ripetut.
- Iċ-ċelluli bojod tad-demmi tiegħek imbagħad jiġu ffrizati u jintbagħtu f'laboratorju biex jiġi magħmul Abecma.

Mediċini oħra li se tinghata qabel Abecma

- Ftit jiem qabel ma tirċievi Abecma, se tinghata kors qasir ta' kimoterapija. Din biex tneħħi ċ-ċelluli bojod tad-demmi eżistenti tiegħek.
- Ftit qabel ma tirċievi Abecma, se tinghata paracetamol u medicina antistamina. Dan biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet tal-infużjoni u deni.

Kif jingħata Abecma

- It-tabib tiegħek ser jiċċekkja li Abecma ġie ppreparat minn demmek stess billi jiċċekkja li l-informazzjoni dwar l-identità tal-pazjent fuq it-tikketti tal-medicina taqbel mad-dettalji tiegħek.
- Abecma jingħata bhala drip tal-infużjoni minn ġo tubu fil-vina tiegħek.

Wara li jingħata Abecma

- Ibqa' viċin iċ-ċentru tat-ttrattament fejn irċivejt Abecma - għal mill-inqas 4 ġimgħat.
- Tista' tiġi mmonitorjat kuljum fiċ-ċentru tat-ttrattament għal mill-inqas 10 ijiem biex jiġi ċċekkjat jekk it-ttrattament tiegħek hux qed jaħdem - u jgħinek jekk ikollok xi effetti sekondarji. Ara sezzjonijiet 2 u 4.
- Tagħtix demm, organi, tessuti jew ċelluli għal trapjant.

Jekk taqbeż appuntament

Ċempel lit-tabib tiegħek jew liċ-ċentru tat-ttrattament kemm jista' jkun malajr biex tagħmel appuntament ieħor.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji wara li tingħata Abecma. Normalment dawn iseħhu fl-ewwel 8 ġimgħat wara l-infużjoni, imma jistgħu wkoll jiżviluppaw wara:

- deni, tkexkix ta' bard, diffikultà biex tieħu n-nifs, sturdament jew kollox idur bik, dardir, uġiġħ ta' ras, taħbit tal-qalb mgħaġġel, pressjoni tad-demm baxxa jew għeja – dawn jistgħu jkunu sintomi ta' sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini jew CRS (cytokine release syndrome), kundizzjoni serja u potenzjalment fatali.
- konfużjoni, diffikultà biex tiftakar, diffikultà biex titkellem jew titkellem aktar bil-mod, diffikultà biex tifhem id-diskors, telf ta' bilanċ jew koordinazzjoni, diżorjentament, li tkun inqas attent (tnaqqis fil-konoxxenza) jew ngħas eċċessiv, tintilef minn sensik, tkun delirjuż, aċċessjonijiet, roġħda jew dgħufija b'telf ta' moviment fuq naħa waħda tal-ġisem.
- kwalunkwe sinjal ta' infezzjoni, li jista' jinkludi deni, tkexkix ta' bard jew tertir, sogħla, qtugħ ta' nifs, nifs mgħaġġel u polz mgħaġġel.
- tħossok għajjen jew dgħajef hafna jew nifsek maqtugħ - li jistgħu jkunu sinjali ta' livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija).
- ħruġ ta' demm jew tbenġil aktar faċilment mingħajr kawża, inkluż li tinfaġar jew ħruġ ta' demm mill-ħalq jew mill-imsaren, li jistgħu jkunu sinjal ta' livelli baxxi ta' ċelluli tal-plejtlits fid-demm tiegħek.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji ta' hawn fuq, billi jista' jkollok bżonn trattament mediku urġenti.

Effetti sekundarji oħrajn possibbli

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10

- nuqqas ta' enerġija
- pressjoni tad-demmm għolja
- tnaqqis fl-aptit
- stitikezza
- għekiesi, dirghajn, riġlejn u wiċċ minfuħin
- uġiġħ fil-ġogi
- numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtrofili, lewkoċiti u limfoċiti), li jista' jżid ir-riskju tiegħek ta' infezzjoni
- infezzjonijiet inklużi pulmonite jew infezzjonijiet fl-apparat respiratorju, fil-ħalq, fil-ġilda, fl-apparat tal-awrina jew fid-demmm, li jistgħu jkunu batteriċi, virali jew fungali
- riżultati tat-test tal-laboratorju li juru livelli baxxi ta' antikorpi, imsejha immunoglobulini (ipogammaglobulinemija) li huma importanti biex jiġġieldu l-infezzjonijiet
- riżultati tat-test tal-laboratorju li juru livelli mnaqqsa ta' calcium, sodium, magnesium, potassium, phosphate jew albumina, li jistgħu jikkawżaw għeja, dgħufija fil-muskoli jew buġhawwieġ jew taħbit tal-qalb irregolari
- riżultati tat-test tal-laboratorju li juru żidiet fil-livelli tal-enżimi tal-fwied (test mhux normali tal-funzjoni tal-fwied) jew livell oġhla ta' proteina (proteina C-reattiva) fid-demmm, li jistgħu jindikaw infjammazzjoni.

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- infjammazzjoni severa minħabba attivazzjoni tas-sistema immuni tiegħek li tista' twassal għal ħsara serja fil-ġisem
- diffikultà biex torqod
- uġiġħ fil-muskoli
- movimenti mhux normali tal-ġisem jew nuqqas ta' koordinazzjoni
- taħbit irregolari tal-qalb
- fluwidu fil-pulmuni
- livell baxx ta' ossiġnu fid-demmm, li jista' jikkawża qtugħ ta' nifs, konfużjoni jew hedla.

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla [f'Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Abecma

L-informazzjoni li ġejja hija maħsuba għat-tobba biss.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-cassette u t-tikketta tal-borża tal-infużjoni wara "EXP".

Maħzun u ttrasportat iffriżat fil-fażi tal-fwar tan-nitroġenu likwidu ($\leq -130^{\circ}\text{C}$). Thollx il-prodott mill-friża sakemm ikun lest biex jintuża. Tiffriżahx mill-ġdid.

Tużax din il-medicina jekk tinnota ħsara jew tnixxija mill-borża tal-infużjoni.

Din il-medicina fiha ċelluli ġenetikament modifikati tad-demmm uman. Għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart minn materjali derivati mill-bniedem għal medicina mhux użata jew materjal ta' skart.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Abecma

- Is-sustanza attiva hi idecabtagene vicleucel. Kull borża tal-infużjoni ta' Abecma fiha dispersjoni ta' ċelluli idecabtagene vicleucel f'koncentrazzjoni dipendenti fuq il-lott ta' ċelluli T awtologi ġenetikament modifikati biex jesprimu riċettur kimeriku ta' antigen anti-BCMA (ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR). Borża waħda tal-infużjoni jew aktar minn waħda fihom total ta' 260 sa 500×10^6 ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR.
- Is-sustanzi mhux attivi (eċċipjenti) l-oħra huma Cryostor CS10, sodium chloride, sodium gluconate, sodium acetate trihydrate, potassium chloride, magnesium chloride, ilma għall-injezzjonijiet. Ara sezzjoni 2, "Abecma fih sodium, potassium u DMSO".

Kif jidher Abecma u l-kontenut tal-pakkett

Abecma huwa dispersjoni ta' ċelluli għall-infużjoni bla kulur, fornuta f'borża waħda tal-infużjoni jew aktar ippakkjati individwalment f'cassette tal-metall. Kull borża fiha 10 mL sa 100 mL ta' dispersjoni taċ-ċelluli.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
In-Netherlands

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

Huwa importanti li taqra l-kontenut kollu ta' din il-proċedura qabel ma tagħti Abecma.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel ma timmanigġja jew tagħti l-prodott medicinali

- Abecma għandu jiġi ttrasportat fiċ-ċentru tat-trattament f'kontenituri magħluqa, li ma jinkisrux u li ma jnixxux.
- Dan il-prodott medicinali fih ċelluli tad-demmm uman. Professjonisti tal-kura tas-saħħa li jkunu qed jimmanigġjaw Abecma għandhom jiehdu l-prekawzjonijiet xierqa (jilbsu l-ingwanti u protezzjoni għall-ghajnejn) biex jevitaw it-trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

Preparazzjoni qabel l-ghoti

- Qabel ma tinghata l-infuzjoni ta' Abecma, jehtieg li l-identità tal-pazjent tiġi identifikata li taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-cassette(s), il-borża/boroż tal-infuzjoni u maċ-certifikat tar-rilaxx għall-infuzjoni (RfIC) ta' Abecma.
- Il-borża tal-infuzjoni ta' Abecma m'għandhiex titneħħa mill-cassette jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent ma taqbilx mal-pazjent intenzjonat. Il-kumpanija għandha tiġi kkuntattjata minnufih jekk ikun hemm xi differenza bejn it-tikketti u l-identifikaturi tal-pazjent. Jekk tasal aktar minn borża waħda tal-infuzjoni għat-trattament, holl il-boroż tal-infuzjoni mill-friża waħda waħda. Il-hin meta Abecma jinhall mill-friża u l-infuzjoni tiegħu għandhom ikunu kkoordinati. Il-hin tal-bidu tal-infuzjoni għandu jiġi kkonfermat bil-quddiem u aġġustat biex jinkludi t-tidwib sabiex Abecma tkun disponibbli għall-infuzjoni meta l-pazjent ikun lest.

Tidwib

- Neħhi l-borża tal-infuzjoni ta' Abecma mill-cassette u ifli l-borża tal-infuzjoni għal kwalunkwe difett fl-integrità tal-kontenitur bħal ticrit jew xquq qabel ma thollha mill-friża. Jekk il-borża tal-infuzjoni tidher li fiha ħsara jew li qed tnixxi, m'għandhiex tiġi infuza u għandha tintrema skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart minn materjali derivati mill-bniedem.
- Poġġi l-borża tal-infuzjoni għewwa t-tieni borża sterili.
- HOLL Abecma mill-friża f'temperatura ta' madwar 37°C bl-użu ta' apparat approvat biex iholl mill-friża jew banjumarija sakemm ma jkunx jidher silġ fil-borża tal-infuzjoni. Hawnwadd bil-mod il-kontenut tal-borża biex tferrex iċ-ċapep tal-materjal ċellolari. Jekk jibqgħu jidhru ċapep taċ-ċelluli, kompli hawnwadd bil-mod il-kontenut tal-borża. Ċapep żgħar ta' materjal ċellolari għandhom jinfirxu b'taħlit manwali bil-mod. Taħsilx, iddawwarx u/jew tissospendix mill-ġdid lil Abecma f'sustanza ġdida qabel l-infuzjoni.

L-Għoti ta' Abecma

- TUŽAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.
- L-infuzjoni gol-vini ta' Abecma għandha tinghata biss minn professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza f'pazjenti immunosoppressi u ppreparat biex jimmaniġġja l-anafilassi.
- Kun żgur li tocilizumab u t-tagħmir ta' emerġenza jkun disponibbli qabel infuzjoni u matul il-perjodu ta' rkupru. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkun disponibbli minhabba nuqqas li jkun elenkat fil-katalgu ta' skarsezza tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini, aċċerta li miżuri alternattivi adattati għat-trattament tas-CRS ikunu disponibbli fuq il-post minflok tocilizumab.
- Aċċess venuż ċentrali jista' jintuża għall-infuzjoni ta' Abecma u huwa mhegġeg f'pazjenti b'aċċess periferali batut.
- Ikkonferma li l-identità tal-pazjent taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-borża tal-infuzjoni.
- Ipprajmja t-tubi tas-sett tal-infuzjoni b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) qabel l-infuzjoni.
- Agħti l-infuzjoni ta' Abecma fi żmien siegħa minn meta jkun beda jinħall mill-friża kemm jista' jkun ittollerat malajr mill-fluss tal-gravità.
- Wara li jiġi infuż il-kontenut kollu tal-borża tal-infuzjoni, laħlaħ it-tubi b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) bl-istess rata ta' infuzjoni biex tiżgura li jinghata l-prodott kollu.
- Segwi l-istess proċedura għal kull borża tal-infuzjoni sussegwenti għall-pazjent identifikat.

Rimi ta' Abecma

- Prodott mediċinali li ma jkunx intuża u kull skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott li jkun ġie f'kuntatt ma' Abecma (skart solidu jew likwidu) għandu jiġi mmaniġġjat u mormi bħala skart b'potenzjal infettiv skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjali derivati mill-bniedem.

Espioniment aċċidentali

- F'każ ta' esponiment aċċidentali għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjali derivati mill-bniedem. L-uċuħ fejn ġie ppreparat u l-materjali li potenzjalment ikunu ġew f'kuntatt ma' Abecma għandhom jiġu ddekontaminati b'diżinfettant xieraq.