

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Abecma 260 - 500 x 10⁶ dispersie celulară perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Abecma (idecabtagen vicleucel) este o imunoterapie autologă modificată genetic, constând din celule T umane transduse cu vector lentiviral (LVV) care codifică un receptor al antigenului himeric (CAR) ce recunoaște antigenul maturării celulelor B.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare pungă de perfuzie cu Abecma specifică pacientului conține o dispersie celulară de idecabtagen vicleucel la o concentrație de celule T autologe modificate genetic pentru a exprima un receptor al antigenului himeric anti-BCMA (celule T CAR-pozitive viabile), care depinde de lot. Produsul finit este ambalat într-una sau mai multe pungi de perfuzie care conțin o dispersie celulară de 260 până la 500 x 10⁶ celule T CAR-pozitive viabile.

Fiecare pungă de perfuzie conține 10-30 ml, 30-70 ml sau 55-100 ml dispersie perfuzabilă.

Compoziția celulară și numărul final de celule variază între loturile individuale pentru pacienți. Pe lângă celulele T, pot fi prezente celule citocide naturale (NK, *natural killer*). Informațiile cantitative cu privire la numărul de celule T CAR-pozitive viabile/pungă sunt prezentate în certificatul de eliberare pentru perfuzie (RfIC), aflat în interiorul capacului vasului Dewar pentru vapori uscați utilizat pentru transport.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține dimetil sulfoxid (DMSO) 5%, sodiu până la 752 mg și potasiu până la 274 mg per doză.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie perfuzabilă.

Dispersie incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Abecma este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin trei terapii anterioare, inclusiv o substanță imunomodulatoare, un

inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38, și care au prezentat progresia bolii sub ultimul tratament administrat.

4.2 Doze și mod de administrare

Abecma trebuie administrat într-un centru de tratament calificat.

Tratamentul cu Abecma trebuie inițiat sub îndrumarea și monitorizarea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în tratamentul neoplaziilor hematologice și care a beneficiat de instruire în ceea ce privește administrarea și abordarea terapeutică a pacienților cărora li se administrează Abecma.

Înainte de perfuzia cu Abecma trebuie să fie disponibile cel puțin o doză de tocilizumab pentru administrare în cazul apariției sindromului de eliberare de citokine (SEC) și echipament de urgență. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la o altă doză de tocilizumab în interval de 8 ore de la fiecare doză anterioară. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea SEC în loc de tocilizumab.

Doze

Abecma este destinat exclusiv administrării autologe (vezi pct. 4.4). Fabricația și eliberarea de Abecma durează, de obicei, aproximativ 4-5 săptămâni.

Tratamentul constă dintr-o doză unică pentru perfuzie care conține o dispersie de celule T CAR-pozitive viabile în una sau mai multe punji de perfuzie. Doza țintă este de 420×10^6 celule T CAR-pozitive viabile în intervalul de la 260 până la 500×10^6 celule T CAR-pozitive viabile. Consultați certificatul de eliberare pentru perfuzie (RfIC) însoțitor pentru informații suplimentare referitoare la doză.

Tratament prealabil (chimioterapie pentru depleție limfocitară)

Chimioterapia pentru depleție limfocitară constând din ciclofosfamidă 300 mg/m^2 administrată intravenos (i.v.) și fludarabină 30 mg/m^2 i.v. trebuie administrată timp de 3 zile. Consultați informațiile de prescriere pentru ciclofosfamidă și fludarabină pentru informații privind ajustarea dozei în caz de insuficiență renală.

Abecma trebuie administrat la 2 zile după finalizarea chimioterapiei pentru depleție limfocitară, până la maxim 9 zile. Disponibilitatea Abecma trebuie confirmată înainte de inițierea chimioterapiei pentru depleție limfocitară. Dacă există o întârziere de mai mult de 4 săptămâni între chimioterapia pentru depleție limfocitară și perfuzie, pacientul trebuie să fie tratat din nou cu chimioterapie pentru depleție limfocitară înainte de a i se administra Abecma.

Medicație prealabilă

Pentru a reduce la minimum riscul de reacții la perfuzie, pacientul trebuie să fie tratat în prealabil cu paracetamol (500 până la 1000 mg pe cale orală) și difenhidramină (12,5 mg i.v. sau 25 până la 50 mg pe cale orală) sau alt antihistaminic- H_1 , cu aproximativ 30 până la 60 de minute înainte de perfuzia cu Abecma.

Administrarea profilactică a glucocorticoizilor sistemici trebuie evitată, deoarece utilizarea poate interfera cu efectul Abecma. Dozele terapeutice de glucocorticoizi trebuie evitate timp de 72 de ore înainte de inițierea chimioterapiei pentru depleție limfocitară și după perfuzia cu Abecma, cu excepția tratamentului SEC, al toxicităților neurologice și al altor urgențe care pun viața în pericol (vezi pct. 4.4).

Evaluarea clinică înainte de perfuzie

Tratamentul cu Abecma trebuie amânat la unele grupuri de pacienți cu risc (vezi pct. 4.4).

Monitorizarea după perfuzie

- Pacienții trebuie monitorizați în primele 10 zile după perfuzie la centrul de tratament calificat pentru depistarea semnelor și simptomelor de SEC, a evenimentelor neurologice și a altor toxicități.
- După primele 10 zile de la perfuzie, pacientul trebuie monitorizat la recomandarea medicului.
- Pacienții trebuie instruiți să rămână în apropierea centrului de tratament calificat (pe o rază de 2 ore de deplasare) timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC)

Nu există experiență clinică la pacienții cu infecție activă cu HIV, VHB sau VHC. Testele pentru depistarea VHB, HIV activă și VHC activă trebuie efectuate înainte de colectarea celulelor pentru fabricație. Materialul de leucaferază de la pacienții cu infecție HIV activă sau VHC activă nu va fi acceptat pentru fabricarea Abecma (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu vârsta peste 65 de ani (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Abecma la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Abecma este numai pentru administrare intravenoasă.

Administrare

- A NU se utiliza un filtru pentru depleție leucocitară.
- Asigurați-vă că sunt disponibile tocilizumab sau alternative adecvate, în situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, precum și echipament de urgență înainte de perfuzie și în timpul perioadei de recuperare.
- Accesul venos central poate fi utilizat pentru perfuzia cu Abecma și este încurajat la pacienții cu acces periferic slab.
- A se confirma că identitatea pacientului corespunde cu datele de identificare ale pacientului de pe punga de perfuzie cu Abecma.

Pentru instrucțiuni privind pregătirea, administrarea, expunerea accidentală și eliminarea medicamentului, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Trebuie luate în considerare contraindicațiile chimioterapiei pentru depleție limfocitară.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Trebuie să se aplice cerințele privind trasabilitatea medicamentelor pentru terapia celulară avansată. Pentru a se asigura trasabilitatea, numele și numărul lotului medicamentului administrat și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 de ani după data de expirare a medicamentului.

Motive pentru amânarea tratamentului

Din cauza riscurilor asociate tratamentului cu Abecma, perfuzia trebuie amânată timp de până la 7 zile dacă un pacient are oricare dintre următoarele afecțiuni:

- Evenimente adverse grave nerezolvate (în special evenimente pulmonare, evenimente cardiace sau hipotensiune arterială), inclusiv cele de la chimioterapiile precedente.
- Infecții active sau tulburări inflamatorii (inclusiv pneumonită, miocardită sau hepatită).
- Boală grefă-contra-gazdă (BGCG) activă.

Administrare autologă

Abecma este destinat exclusiv administrării autologe și nu trebuie în niciun caz administrat altor pacienți. Înainte de perfuzie, identitatea pacientului trebuie să corespundă cu datele de identificare ale pacientului de pe punga de perfuzie și caseta cu Abecma, precum și din certificatul de eliberare pentru perfuzie (RfIC). Abecma nu trebuie administrat dacă informațiile de pe eticheta specifică pacientului nu corespund cu pacientul vizat.

Boală concomitentă

Pacienții cu tulburare activă a sistemului nervos central (SNC) sau funcție renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă neadekvată sunt mai susceptibili la consecințele reacțiilor adverse descrise mai jos și necesită o atenție specială.

Patologie la nivelul sistemului nervos central

Nu există experiență de utilizare a Abecma la pacienții cu afectarea SNC în mielom sau cu alte patologii ale SNC preexistente, semnificative din punct de vedere clinic.

Transplantul de celule stem alogen anterior

Nu se recomandă ca pacienților să li se administreze Abecma în termen de 4 luni după un transplant de celule stem (TCS) alogen, din cauza riscului potențial de agravare a BGCG asociat cu Abecma. Leucafereza pentru fabricarea Abecma trebuie efectuată la cel puțin 12 săptămâni după TCS alogen.

Tratamentul anterior cu o terapie anti-BCMA

Există experiență limitată în ceea ce privește utilizarea Abecma la pacienții expuși anterior la terapie anti-BCMA.

Există experiență limitată în ceea ce privește retratarea pacienților cu o a doua doză de Abecma. Răspunsurile după repetarea tratamentului cu Abecma au avut frecvență mică și au fost mai puțin durabile, comparativ cu tratamentul inițial. În plus, s-au observat evoluții letale la pacienți la care tratamentul a fost repetat.

Sindrom de eliberare de citokine

SEC, inclusiv reacțiile letale sau care pun viața în pericol, a apărut după perfuzia cu Abecma. Aproape toți pacienții au manifestat un anumit grad de SEC. Durata mediană până la debutul SEC a fost de 1 zi (interval: de la 1 la 12) (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea și tratamentul SEC

SEC trebuie identificat pe baza prezentării clinice. Pacienții trebuie evaluați și tratați pentru alte cauze de febră, hipoxie și hipotensiune arterială. S-a raportat că SEC a fost asociat cu manifestări de limfocitopenie hemofagocitică/sindrom de activare a macrofagelor (LHH/SAM), iar fiziologia sindroamelor se poate suprapune. SAM este o afecțiune care poate pune viața în pericol, iar pacienții trebuie strict monitorizați pentru apariția SAM. Tratamentul SAM trebuie administrat conform recomandărilor ghidurilor în vigoare.

O doză de tocilizumab per pacient trebuie să se afle la centru și să fie disponibilă pentru administrare înainte de perfuzia cu Abecma. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la o altă doză de tocilizumab în interval de 8 ore de la fiecare doză anterioară. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, centrul de tratament trebuie să aibă acces la alte măsuri adecvate pentru tratarea SEC în loc de tocilizumab. Pacienții trebuie monitorizați în primele 10 zile după perfuzia cu Abecma la centrul de tratament calificat pentru depistarea semnelor și simptomelor de SEC. După primele 10 zile de la perfuzie, pacientul trebuie monitorizat la recomandarea medicului. Pacienții trebuie sfătuiți să rămână în apropierea centrului de tratament calificat (pe o rază de 2 ore de deplasare) timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie și să ceară asistență medicală imediată în cazul în care apar semne sau simptome ale SEC în orice moment.

La primul semn al apariției SEC, trebuie inițiat tratamentul de susținere, cu tocilizumab sau tocilizumab și glucocorticoizi, conform indicațiilor din Tabelul 1. Abecma poate continua să se extindă și să persiste după administrarea tocilizumabului și a glucocorticoizilor (vezi pct. 4.5).

Pacienții care manifestă SEC trebuie strict monitorizați pentru funcționarea cardiacă și a organelor până la rezolvarea simptomelor. Pentru SEC sever sau care pune viața în pericol, trebuie luată în considerare monitorizarea în cadrul unității de terapie intensivă și terapia de susținere.

Dacă se suspectează toxicitate neurologică concomitentă în timpul SEC, toxicitatea neurologică trebuie tratată conform recomandărilor din Tabelul 2 și trebuie intervenit mai agresiv asupra celor două reacții dintre cele specificate în Tabelele 1 și 2.

Se recomandă escaladarea precoce (adică doză mai mare de glucocorticoizi, alte inhibitoare ale citokinelor, terapii anticelule T) la pacienții cu SEC refractar în decurs de 72 de ore după perfuzia cu Abecma, caracterizat prin febră persistentă, toxicitate la nivelul organelor finale (de exemplu, hipoxie, hipotensiune arterială) și/sau LHH/SAM care nu se ameliorează în privința gradului în decurs de 12 ore de la intervențiile de primă intenție.

Tabelul 1. Îndrumări privind clasificarea și tratamentul SEC

Grad SEC ^a	Tocilizumab	Glucocorticoizi
<p>Gradul 1 Simptomele necesită numai tratament simptomatic (de exemplu, febră, greață, fatigabilitate, cefalee, mialgie, stare generală de rău).</p>	<p>Dacă debutează la 72 de ore sau mai mult după perfuzie, administrați tratament simptomatic. Dacă debutează la mai puțin de 72 de ore după perfuzie și simptomele nu sunt controlate numai cu terapie de susținere, luați în considerare tocilizumab 8 mg/kg i.v. administrat pe parcurs de 1 oră (a nu se depăși 800 mg).</p>	<p>—</p>
<p>Gradul 2 Simptomele necesită intervenție moderată și răspund la aceasta. Nevoie de oxigen mai mică de 40% FiO₂ sau hipotensiune arterială care răspunde la lichide sau la o doză scăzută dintr-un vasopresor sau toxicitate de organ de gradul 2.</p>	<p>Administrați tocilizumab 8 mg/kg i.v. pe parcurs de 1 oră (a nu se depăși 800 mg).</p>	<p>Luați în considerare dexametazonă 10 mg i.v. la fiecare 12 până la 24 de ore.</p>
<p>Gradul 3 Simptomele necesită intervenție agresivă și răspund la aceasta. Febră, nevoie de oxigen mai mare sau egală cu 40% FiO₂ sau hipotensiune arterială care necesită o doză ridicată dintr-un vasopresor sau mai multe vasopresoare sau toxicitate de organ de gradul 3 sau transaminată de gradul 4.</p>	<p>Administrați tocilizumab 8 mg/kg i.v. pe parcurs de 1 oră (a nu se depăși 800 mg).</p>	<p>Administrați dexametazonă (de exemplu, 10 mg i.v. la fiecare 12 ore).</p>
<p>Pentru gradul 2 și 3: Dacă nu există nicio ameliorare în decurs de 24 de ore sau în caz de progresie rapidă, repetați tocilizumab și creșteți doza și frecvența de administrare a dexametazonei (20 mg i.v. la fiecare 6 până la 12 ore). Dacă nu există nicio ameliorare în decurs de 24 de ore sau în cazul în care progresia rapidă continuă, treceți la metilprednisolon 2 mg/kg, urmat de 2 mg/kg divizat în 4 ori pe zi. Dacă se începe administrarea de steroizi, continuați administrarea de steroizi pentru cel puțin 3 doze și reduceți treptat doza pe o perioadă de maximum 7 zile. După 2 doze de tocilizumab, luați în considerare alte inhibitoare ale citokinelor. Nu depășiți 3 doze de tocilizumab în 24 de ore sau 4 doze în total.</p>		

Grad SEC^a	Tocilizumab	Glucocorticoizi
Gradul 4 Simptome care pun viața în pericol. Nevoie de suport ventilator, hemodializă veno-venoasă continuă (HDVVC) sau toxicitate de organ de gradul 4 (excluzând transaminita).	Administrați tocilizumab 8 mg/kg i.v. pe parcurs de 1 oră (a nu se depăși 800 mg).	Administrați dexametazonă 20 mg i.v. la fiecare 6 ore.
Pentru gradul 4: După 2 doze de tocilizumab, luați în considerare alte inhibitoare ale citokinelor. Nu depășiți 3 doze de tocilizumab în 24 de ore sau 4 doze în total. Dacă nu se ameliorează în decurs de 24 de ore, luați în considerare administrarea de metilprednisolon (1 până la 2 g, repetați la fiecare 24 de ore, dacă este necesar; reduceți treptat doza conform indicațiilor clinice) sau terapii anticelule T, cum ar fi ciclofosfamidă 1,5 g/m ² sau altele.		

^a Lee et al, 2014.

Reacții adverse neurologice

Toxicitățile neurologice, cum ar fi afazia și encefalopatia, care pot fi severe sau pot pune viața în pericol, au apărut după tratamentul cu Abecma. Durata mediană până la debutul primului eveniment de neurotoxicitate a fost de 2 zile (interval: de la 1 la 10 zile). Toxicitatea neurologică poate apărea concomitent cu SEC, după rezolvarea SEC sau în absența SEC (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea și tratamentul toxicităților neurologice

Pacienții trebuie monitorizați în primele 10 zile după perfuzia cu Abecma la centrul de tratament calificat pentru depistarea semnelor și simptomelor toxicității neurologice. După primele 10 zile de la perfuzie, pacientul trebuie monitorizat la recomandarea medicului. Pacienții trebuie sfătuiți să rămână în apropierea centrului de tratament calificat (pe o rază de 2 ore de deplasare) timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie și să ceară asistență medicală imediată în cazul în care apar semne sau simptome ale toxicităților neurologice în orice moment.

Dacă se suspectează toxicitate neurologică, tratați conform recomandărilor din Tabelul 2. Trebuie excluse alte cauze ale simptomelor neurologice. Terapia de susținere intensivă trebuie furnizată pentru toxicitățile neurologice severe sau care pun viața în pericol.

Dacă se suspectează SEC concomitent în timpul reacției de toxicitate neurologică, SEC trebuie tratat conform recomandărilor din Tabelul 1 și trebuie intervenit mai agresiv asupra celor două reacții dintre cele specificate în Tabelele 1 și 2.

Tabelul 2. Îndrumări privind clasificarea și tratamentul toxicității neurologice

Grad de toxicitate neurologică^a	Glucocorticoizi și medicamente anticonvulsivante
Gradul 1 Ușoară sau asimptomatică.	Începeți administrarea de medicamente anticonvulsivante fără efect sedativ (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor. Dacă debutează la 72 de ore sau mai mult după perfuzie, țineți pacientul sub observație. Dacă debutează la mai puțin de 72 de ore după perfuzie și simptomele nu sunt controlate numai cu terapie de susținere, luați în considerare dexametazonă 10 mg i.v. la fiecare 12 până la 24 de ore, timp de 2 până la 3 zile.
Gradul 2 Moderată.	Începeți administrarea de medicamente anticonvulsivante fără efect sedativ (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor. Începeți administrarea de dexametazonă 10 mg i.v. la fiecare 12 ore, timp de 2 până la 3 zile, sau mai mult pentru simptome persistente. Luați în considerare reducerea treptată a dozei pentru o expunere totală la steroizi de peste 3 zile. Nu se recomandă steroizi pentru cefaleea izolată de gradul 2. Dacă nu există nicio ameliorare după 24 de ore sau în cazul în care toxicitatea neurologică se agravează, creșteți doza și/sau frecvența administrării de dexametazonă până la maximum 20 mg i.v. la fiecare 6 ore.
Gradul 3 Severă sau semnificativă din punct de vedere medical, dar nu pune viața în pericol în mod imediat; spitalizare sau prelungirea internării în spital; dizabilantă.	Începeți administrarea de medicamente anticonvulsivante fără efect sedativ (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor. Începeți administrarea de dexametazonă 10 până la 20 mg i.v. la fiecare 8 până la 12 ore. Nu se recomandă steroizi pentru cefaleea izolată de gradul 3. Dacă nu există nicio ameliorare după 24 de ore sau în cazul în care toxicitatea neurologică se agravează, treceți la metilprednisolon (doză de încărcare de 2 mg/kg, urmată de 2 mg/kg divizate în 4 ori pe zi; reduceți treptat doza în decurs de 7 zile). Dacă se suspectează edem cerebral, luați în considerare hiperventilația și terapia hiperosmolară. Administrați metilprednisolon în doze mari (1 până la 2 g, repetați la fiecare 24 de ore, dacă este necesar; reduceți treptat doza conform indicațiilor clinice) și ciclofosfamidă 1,5 g/m ² .
Gradul 4 Pune viața în pericol.	Începeți administrarea de medicamente anticonvulsivante fără efect sedativ (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor. Începeți administrarea de dexametazonă 20 mg i.v. la fiecare 6 ore. Dacă nu există nicio ameliorare după 24 de ore sau în cazul în care toxicitatea neurologică se agravează, treceți la metilprednisolon în doze mari (1 până la 2 g, repetați la fiecare 24 de ore, dacă este necesar; reduceți treptat doza conform indicațiilor clinice). Luați în considerare ciclofosfamidă 1,5 g/m ² . Dacă se suspectează edem cerebral, luați în considerare hiperventilația și terapia hiperosmolară. Administrați metilprednisolon în doze mari (1 până la 2 g, repetați la fiecare 24 de ore, dacă este necesar; reduceți treptat doza conform indicațiilor clinice) și ciclofosfamidă 1,5 g/m ² .

^a Criteriile NCI CTCAE v.4 pentru clasificarea toxicităților neurologice.

Citopenii prelungite

Pacienții pot manifesta citopenii prelungite timp de câteva săptămâni după chimioterapia pentru depleție limfocitară și perfuzia cu Abecma (vezi pct. 4.8). Numărul de celule sanguine trebuie monitorizat înainte și după perfuzia cu Abecma. Citopeniile trebuie abordate terapeutic cu factor de creștere mieloidă și susținere cu transfuzii de sânge, conform recomandărilor ghidurilor în vigoare.

Infecții și neutropenie febrilă

Abecma nu trebuie administrat pacienților cu infecții active sau tulburări inflamatorii. Infecțiile severe, inclusiv infecțiile care pun viața în pericol sau infecțiile letale, au apărut la pacienți după ce li s-a administrat Abecma (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție înainte și după perfuzia cu Abecma și trebuie tratați în mod corespunzător. Trebuie administrate antibiotice în scop profilactic, preventiv și/sau terapeutic în conformitate cu recomandările ghidurilor în vigoare.

Neutropenia febrilă a fost observată la pacienți după perfuzia cu Abecma (vezi pct. 4.8) și poate fi concomitentă cu SEC. În cazul apariției neutropeniei febrile, trebuie evaluată prezența infecției și se vor administra antibiotice cu spectru larg, lichide și alte forme de terapie de susținere, după cum este indicat din punct de vedere medical.

Reactivare virală

Infecția cu citomegalovirus (CMV) care duce la pneumonie și deces a apărut după administrarea Abecma (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați și tratați pentru infecția cu CMV conform recomandărilor clinice.

Reactivarea VHB, în unele cazuri având ca rezultat hepatită fulminantă, insuficiență hepatică și deces, poate apărea la pacienții cărora li se administrează medicamente direcționate împotriva celulelor plasmatice (vezi pct. 4.8).

Testele pentru depistarea CMV, VHB, HIV activă și VHC activă trebuie efectuate înainte de colectarea celulelor pentru fabricație (vezi pct. 4.2).

Hipogamaglobulinemie

Aplazia celulelor plasmatice și hipogamaglobulinemia pot apărea la pacienții cărora li se administrează tratament cu Abecma (vezi pct. 4.8). Valorile imunoglobulinei trebuie monitorizate după tratamentul cu Abecma și trebuie abordate terapeutic conform recomandărilor ghidurilor în vigoare, inclusiv prin măsuri de precauție privind infecțiile, profilaxie cu antibiotice sau antivirale și substituirea imunoglobulinei.

Neoplazii secundare

Pacienții cărora li se administrează Abecma pot dezvolta neoplazii secundare. Pacienții trebuie monitorizați pe toată durata vieții pentru apariția neoplaziilor secundare. În cazul în care apare o neoplazie secundară cu origine în celulele T, compania trebuie contactată pentru a obține instrucțiuni privind recoltarea probelor pacientului în vederea testării.

Reacții de hipersensibilitate

Pot apărea reacții alergice în cazul perfuziei cu Abecma. Reacțiile de hipersensibilitate grave, inclusiv anafilaxia, pot fi atribuite dimetil sulfoxidului (DMSO), un excipient din Abecma. Pacienții care nu au fost expuși anterior la DMSO trebuie strict monitorizați. Semnele vitale (tensiune arterială, ritm cardiac și saturație în oxigen) și apariția oricărui simptom trebuie monitorizate înainte de începerea perfuziei, la intervale de aproximativ zece minute în timpul perfuziei și o dată pe oră, timp de 3 ore, după perfuzie.

Interferența cu testarea serologică

HIV și lentivirusul utilizat pentru a produce Abecma prezintă în mod limitat fragmente identice de material genetic (ARN). Prin urmare, unele teste de acid nucleic HIV disponibile pe piață pot genera rezultate fals pozitive la pacienții cărora li s-a administrat Abecma.

Donarea de sânge, organe, țesuturi și celule

Pacienții cărora li se administrează Abecma nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule pentru transplant.

Monitorizarea pe termen lung

Este de așteptat ca pacienții să fie înscrși într-un registru prin care să fie monitorizați pentru a înțelege mai bine siguranța și eficacitatea pe termen lung a Abecma.

Excipienți

Acest medicament conține până la 33 mmol (752 mg) sodiu pe doză, echivalent cu 37,6% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține până la 7 mmol (274 mg) potasiu per doză. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu funcție renală diminuată sau la pacienții care urmează o dietă cu conținut controlat de potasiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Administrarea concomitentă a substanțelor care inhibă funcția celulelor T nu a fost studiată formal. Administrarea concomitentă a substanțelor care stimulează funcția celulelor T nu a fost investigată, iar efectele nu sunt cunoscute.

Utilizarea tocilizumabului și a glucocorticoizilor

Unii pacienți au necesitat tocilizumab și/sau glucocorticoizi pentru tratamentul SEC (vezi pct. 4.8). Utilizarea tocilizumabului și/sau steroizilor pentru tratamentul SEC a fost mai frecventă la pacienții cu expansiune celulară mai mare.

Pacienții cu SEC cărora li s-a administrat tocilizumab au prezentat niveluri de expansiune celulară a Abecma mai mari, măsurat printr-o valoare mediană a C_{max} (N = 66) și a $ASC_{0-28 \text{ zile}}$ (N = 65) de 1,4 ori și, respectiv, 1,6 ori mai mare, în comparație cu pacienții cărora nu li s-a administrat tocilizumab (N = 61 pentru C_{max} și N = 60 pentru $ASC_{0-28 \text{ zile}}$). În mod similar, pacienții cu SEC cărora li s-au administrat glucocorticoizi au prezentat niveluri de expansiune celulară a Abecma mai mari, măsurat printr-o valoare mediană a C_{max} (N = 18) și a $ASC_{0-28 \text{ zile}}$ (N = 18) de 1,7 ori și, respectiv, 2,2 ori mai mare, în comparație cu pacienții cărora nu li s-au administrat glucocorticoizi (N = 109 pentru C_{max} și N = 107 pentru $ASC_{0-28 \text{ zile}}$).

Vaccinuri vii

Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virusuri vii în timpul sau după tratamentul cu Abecma nu a fost studiată. Vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii nu este recomandată timp de cel puțin 6 săptămâni înainte de începerea chimioterapiei pentru depleție limfocitară, în timpul tratamentului cu Abecma și până la recuperarea imunitară după tratamentul cu Abecma.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Trebuie verificată prezența sarcinii pentru femeile aflate la vârsta fertilă, utilizând un test de sarcină înainte de începerea tratamentului cu Abecma.

Consultați informațiile de prescriere pentru fludarabină și ciclofosamidă pentru informații privind necesitatea contracepției eficiente la pacienții cărora li se administrează chimioterapie pentru depleție limfocitară.

Nu există date suficiente privind expunerea pentru a furniza o recomandare cu privire la durata contracepției după tratamentul cu Abecma.

Sarcina

Nu sunt disponibile date provenite din utilizarea idecabtagen vicleucel la femeile gravide. Nu s-au efectuat studii cu idecabtagen vicleucel privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării la animale pentru a evalua dacă acesta poate cauza vătămarea fătului atunci când este administrat unei femei gravide (vezi pct. 5.3).

Nu se cunoaște dacă idecabtagen vicleucel poate fi transferat la făt. Pe baza mecanismului de acțiune, dacă celulele transduse traversează placentă, acestea pot cauza toxicitate fetală, inclusiv aplazia celulelor plasmatică sau hipogamaglobulinemie. Prin urmare, Abecma nu este recomandat la femei care sunt gravide și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Femeile gravide trebuie să fie sfătuite cu privire la riscurile potențiale pentru făt. Sarcina după tratamentul cu Abecma trebuie discutată cu medicul curant.

Trebuie luată în considerare evaluarea valorilor imunoglobulinei la copiii nou-născuți ai mamelor tratate cu Abecma.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă celulele de idecabtagen vicleucel se excretă în laptele uman sau dacă sunt transferate la copilul alăptat. Nu se poate exclude un risc pentru copilul alăptat. Femeile care alăptează trebuie să fie sfătuite cu privire la riscul potențial pentru copilul alăptat.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul idecabtagen vicleucel asupra fertilității. Efectele idecabtagen vicleucel asupra fertilității la masculi și femele nu au fost evaluate în studiile la animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Abecma poate avea influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Din cauza potențialului de reacții adverse neurologice, inclusiv de alterare a stării mentale sau de crize convulsive, asociat cu Abecma, pacienții cărora li se administrează Abecma trebuie să se abțină de la a conduce vehicule sau de la a opera utilaje grele sau potențial periculoase timp de cel puțin 8 săptămâni după perfuzia cu Abecma sau până la rezolvarea reacțiilor adverse neurologice.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele de siguranță descrise în această secțiune reflectă expunerea la Abecma din studiile KarMMa și CRB-401 în cadrul cărora s-a administrat Abecma la 184 de pacienți cu mielom multiplu recidivat și

refractor. Durata mediană a monitorizării a fost de 15,5 luni. Cele mai frecvente reacții adverse au inclus neutropenie (91,3%), SEC (81,0%), anemie (70,7%), trombocitopenie (66,8%), infecții cu microorganisme patogene nespecificate (53,8%), leucopenie (48,4%), fatigabilitate (39,1%), diaree (36,4%), hipopotasiemie (34,2%), hipofosfatemie (32,6%), greață (32,6%), limfopenie (31,5%), pirexie (28,8%), tuse (27,2%), hipocalcemie (26,6%), infecții virale (26,1%), cefalee (23,9%), hipomagneziemie (22,3%), infecție a tractului respirator superior (21,7%), artralgie (20,7%), edem periferic (20,1%), scăderea apetitului alimentar (19,6%), hipogamaglobulinemie (19,6%) și neutropenie febrilă (16,3%); alte evenimente adverse frecvente, care au apărut cu o frecvență mai scăzută și care au fost considerate importante din punct de vedere clinic, au inclus pneumonie (10,3%), tremor (8,2%), somnolență (5,4%), afazie (4,3%), encefalopatie (4,3%) și sincopă (4,3%).

Reacții adverse grave au apărut la 70,1% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse grave au inclus SEC (17,4%), pneumonie (7,1%), neutropenie febrilă (6,0%) și pirexie (6,0%); alte evenimente adverse grave, care au apărut cu o frecvență mai scăzută și care au fost considerate importante din punct de vedere clinic, au inclus neutropenie (4,3%), sepsis (3,8%), trombocitopenie (3,8%), stare de confuzie (2,2%), dispnee (2,2%), hipoxie (1,6%), modificări ale stării mentale (1,6%) și encefalopatie (1,6%).

Cele mai frecvente reacții adverse de gradul 3 sau 4 au fost neutropenie (88,6%), anemie (58,2%), trombocitopenie (53,5%), leucopenie (45,1%), limfopenie (30,4%), infecții cu microorganisme patogene nespecificate (17,9%), hipofosfatemie (17,4%), neutropenie febrilă (14,7%), hipocalcemie (7,1%), infecții virale (7,1%), pneumonie (6,0%), SEC (5,4%), hipertensiune arterială (5,4%) și hiponatremie (5,4%).

Reacțiile adverse de gradul 3 sau 4 au fost observate mai des în primele 8 săptămâni post-perfuzie (97,8%) comparativ cu după 8 săptămâni post-perfuzie (60,8%). Cele mai frecvente reacții adverse de gradul 3 sau 4 raportate în primele 8 săptămâni după perfuzie au fost neutropenie (87,0%), anemie (56,0%), trombocitopenie (48,4%), leucopenie (44,0%), limfopenie (27,7%) și hipofosfatemie (16,3%).

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Tabelul 3 sintetizează reacțiile adverse observate la 128 și 56 de pacienți cărora li s-a administrat Abecma la toate nivelurile de doză țintă de la 150 până la 450 x 10⁶ celule T CAR-pozitive (vezi Tabelul 4 la pct. 5.1 pentru intervalul de doză corespunzător de celule T CAR-pozitive viabile) în cadrul studiilor KarMMa și, respectiv, CRB-401. Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 și <1/10), mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100), rare (≥1/10000 și <1/1000), foarte rare (<1/10000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3. Reacții adverse observate la pacienții cărora li s-a administrat Abecma

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvență - toate gradele
Infecții și infestări ^a	Infecții bacteriene	Foarte frecvente
	Infecții virale	Foarte frecvente
	Infecții cu microorganisme patogene nespecificate	Foarte frecvente
	Infecții fungice	Frecvente

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvență - toate gradele
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie Leucopenie Trombocitopenie Neutropenie febrilă Limfopenie Anemie Coagulare intravasculară diseminată	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Sindrom de eliberare de citokine Hipogamaglobulinemie Limfohistiocitoză hemofagocitică*	Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipofosfatemie Hipopotasiemie Hiponatremie Hipocalcemie Hipoalbuminemie Scăderea apetitului alimentar Hipomagneziemie	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente
Tulburări psihice	Delir ^b Insomnie	Frecvente Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Encefalopatie ^c Cefalee* Amețeală ^d Crize convulsive Hemipareză Afazie ^e Ataxie ^f Disfuncție motorie ^g Tremor	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente
Tulburări cardiace	Tahicardie* Fibrilație atrială*	Foarte frecvente Frecvente
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială* ^h	Foarte frecvente Foarte frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee Tuse Edem pulmonar Hipoxie*	Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături Diaree Greață Constipație Hemoragie gastrointestinală ⁱ	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie Mialgie	Foarte frecvente Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie* Fatigabilitate* ^j Astenie Edem ^k Frisoane*	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvență - toate gradele
Investigații diagnostice	Valori crescute ale alanin-aminotransferazei	Foarte frecvente
	Valori crescute ale aspartat-aminotransferazei	Foarte frecvente
	Valori crescute ale fosfatazei alcaline în sânge	Foarte frecvente
	Valori crescute ale proteinei C reactive*	Frecvente

* Eveniment care a fost raportat ca o manifestare a SEC.

^a La clasificarea pe aparate, sisteme și organe, evenimentele adverse din categoria infecții și infestări sunt grupate după tipul patogenului.

^b Delirul include delir, dezorientare, halucinații.

^c Encefalopatia include amnezie, bradifrenie, tulburare cognitivă, starea de confuzie, tulburări de atenție, discalculie, disgrafie, encefalopatie, letargie, afectarea memoriei, modificări ale stării mentale, encefalopatie metabolică, somnolență, encefalopatie toxică.

^d Amețeala include amețeală, presincopă, sincopă, vertij.

^e Afazia include afazie, disartrie.

^f Ataxia include ataxie, tulburări de mers.

^g Disfuncția motorie include disfuncție motorie, spasme musculare, slăbiciune musculară.

^h Hipotensiunea arterială include hipotensiune arterială, hipotensiune ortostatică.

ⁱ Hemoragia gastrointestinală include hemoragie gastrointestinală, hemoragie hemoroidală, melenă, hemoragie la nivelul gurii.

^j Fatigabilitatea include fatigabilitate, stare generală de rău.

^k Edemul include edem, edem facial, edem generalizat, edem periferic, umflare periferică.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindrom de eliberare de citokine

În cadrul studiilor grupate (KarMMA și CRB-401), SEC a avut loc la 81,0% din pacienții cărora li s-a administrat Abecma. SEC de gradul 3 sau mai mare (Lee et al, 2014) s-a produs la 5,4% dintre pacienți, SEC letal (gradul 5) fiind raportat la 0,5% dintre pacienți. Durata mediană până la debut, indiferent de grad, a fost de 1 zi (interval: de la 1 la 17), iar durata mediană a SEC a fost de 5 zile (interval: de la 1 la 63).

Manifestările cele mai frecvente ale SEC au inclus pirexie (78,3%), hipotensiune arterială (32,1%), tahicardie (25,5%), frisoane (23,4%), hipoxie (16,3%), valori crescute ale proteinei C reactive (16,3%), cefalee (14,7%) și fatigabilitate (10,9%). Evenimentele de gradul 3 sau mai mare care pot fi observate în asociere cu SEC au inclus fibrilație atrială, sindrom de scurgere capilară, hipotensiune arterială, hipoxie și LHH/SAM.

Dintre cei 184 de pacienți, la 45,1% dintre pacienți s-a administrat tocilizumab; 32,6% au primit o doză unică, în timp ce 12,5% au primit mai mult de 1 doză de tocilizumab pentru tratamentul SEC. În general, la toate nivelurile de doză țintă, 15,8% dintre pacienți au primit cel puțin 1 doză de glucocorticoizi pentru tratamentul SEC. Dintre cei 92 de pacienți, la doza țintă de 450 x 10⁶ celule T CAR-pozitive, la 54,3% dintre pacienți s-a administrat tocilizumab și la 22,8% s-a administrat cel puțin 1 doză de glucocorticoizi pentru tratamentul SEC. Vezi pct. 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul.

Reacții adverse neurologice

În cadrul studiilor grupate, la cei 184 de pacienți, indiferent de atribuirea dată de investigator neurotoxicității, cele mai frecvente reacții adverse neurologice sau psihice au inclus cefalee (28,8%), amețeală (15,2%), stare de confuzie (13,0%), insomnie (9,8%), anxietate (8,2%), tremor (8,2%) și somnolență (6,5%). Alte reacții adverse neurologice, care au apărut cu o frecvență mai scăzută și care au fost considerate importante din punct de vedere clinic, au inclus afazie (4,3%) și encefalopatie (4,3%).

Neurotoxicitatea identificată de investigatori, care a fost metoda primară de evaluare a neurotoxicității asociate cu celulele T CAR numai în studiul KarMMA, s-a produs la 18,0% dintre cei 128 de pacienți

căroră li s-a administrat Abecma, inclusiv gradul 3 la 3,1% dintre pacienți (fără evenimente de gradul 4 sau 5). Durata mediană până la debutul primului eveniment a fost de 2 zile (interval: de la 1 la 10). Durata mediană a fost de 3 zile (interval: de la 1 la 26). În general, la 7,8% dintre pacienți s-a administrat cel puțin 1 doză de glucocorticoizi pentru tratamentul neurotoxicității asociate cu celulele T CAR, în timp ce la doza țintă de 450×10^6 celule T CAR-pozitive, la 14,8% dintre pacienți s-a administrat cel puțin 1 doză de glucocorticoizi. Manifestările cele mai frecvente ale neurotoxicității identificate de investigator au inclus stare de confuzie (9,4%), encefalopatie (5,5%), afazie (4,7%), halucinații (3,1%) și modificări ale stării mentale (3,1%). Vezi pct. 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul.

Neutropenie febrilă și infecții

În cadrul studiilor grupate, infecțiile au apărut la 71,2% dintre pacienți. Infecțiile de gradul 3 sau 4 au apărut la 23,4% dintre pacienți. Infecțiile de gradul 3 sau 4 cu un microorganism patogen nespecificat au apărut la 17,9%, infecțiile virale la 7,1%, infecțiile bacteriene la 3,8% și infecțiile fungice la 0,5% dintre pacienți. Infecțiile cu un microorganism patogen nespecificat letale au fost raportate la 1,6% dintre pacienți, iar 0,5% dintre pacienți au avut infecție fungică sau virală letală. Vezi pct. 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul.

Neutropenia febrilă (gradul 3 sau 4) a fost observată la 14,7% dintre pacienți după perfuzia cu Abecma. Neutropenia febrilă poate fi concomitentă cu SEC. Vezi pct. 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul.

Citopenie prelungită

Pacienții pot manifesta citopenii prelungite după chimioterapia pentru depleție limfocitară și perfuzia cu Abecma. În cadrul studiilor grupate, 34,8% dintre cei 178 de pacienți care au avut neutropenie de gradul 3 sau 4 și 72,7% dintre cei 110 pacienți care au manifestat trombocitopenie de gradul 3 sau 4 în prima lună după perfuzia cu Abecma nu se recuperaseră la ultima evaluare din prima lună. Dintre cei 62 de pacienți cu neutropenie nerezolvată în luna 1, 82,3% s-au recuperat de la neutropenia de gradul 3 sau 4, cu o durată mediană până la recuperare de 1,9 luni de la perfuzia cu Abecma. Dintre cei 80 de pacienți cu trombocitopenie nerezolvată în luna 1, 71,3% s-au recuperat de la trombocitopenia de gradul 3 sau 4, cu o durată mediană până la recuperare de 2,2 luni. Vezi pct. 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul.

Hipogamaglobulinemie

Hipogamaglobulinemia a fost raportată la 19,6% dintre pacienții căroră li s-a administrat Abecma în cadrul studiilor grupate, cu o durată mediană până la debut de 100 de zile (interval: 15 până la 326). Vezi pct. 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul.

Imunogenitate

Abecma are potențialul de a induce anticorpi anti-CAR. În studiile clinice, imunogenitatea umorală a Abecma a fost măsurată prin măsurarea anticorpilor anti-CAR în ser înainte și după administrare. În cadrul studiilor grupate, 4,3% dintre pacienți au avut rezultat pozitiv la testul anticorpilor anti-CAR efectuat pre-perfuzie, iar anticorpii anti-CAR post-perfuzie au fost detectați la 50,5% dintre pacienți. Nu există nicio dovadă că prezența anticorpilor anti-CAR pre- sau post-perfuzie afectează expansiunea celulară, siguranța sau eficacitatea Abecma.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Există date limitate privind supradozajul cu Abecma.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: încă nealocată, codul ATC: încă nealocat

Mecanism de acțiune

Abecma este un tratament cu celule T pozitive pentru receptorul antigenului himeric (CAR), care țintesc antigenul maturării celulelor B (BCMA), ce este exprimat pe suprafața celulelor plasmactice normale și maligne. Construcția CAR include un domeniu anti-BCMA care vizează scFv pentru specificitatea antigenului, un domeniu transmembranar, un domeniu CD3-zeta de activare a celulelor T și un domeniu costimulator 4-1BB. Activarea specifică antigenului determinată de Abecma conduce la proliferarea celulelor T CAR-pozitive, secreția de citokine și distrugerea citolitică ulterioară a celulelor care exprimă BCMA.

Eficacitate și siguranță clinică

KarMMA a fost un studiu multicentric, deschis, cu un singur braț, care a evaluat eficacitatea și siguranța Abecma la pacienții adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li se administraseră cel puțin 3 tratamente anterioare împotriva mielomului, inclusiv o substanță imunomodulatoare, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38, și care fuseseră refractari la ultima schemă de tratament. Au fost excluși pacienții cu afectarea SNC în mielom, antecedente de alte terapii care țintesc BCMA, TCS alogen sau genoterapie anterioară sau altă terapie cu celule T modificate genetic. Au fost excluși pacienții cu antecedente de tulburări ale SNC (cum ar fi crize convulsive), funcție hepatică, renală, medulară, cardiacă, pulmonară neadecvată sau tratament în curs cu imunosupresoare.

Studiul a constat din pre-tratament (selecție, leucafereză și terapie de legătură [dacă a fost necesar]); tratament (chimioterapie pentru depleție limfocitară și perfuzie cu Abecma); și post-tratament (în curs) timp de minimum 24 de luni după perfuzia cu Abecma sau până la progresia documentată a bolii, oricare dintre aceste perioade a fost mai lungă. Perioada de chimioterapie pentru depleție limfocitară a fost un ciclu de 3 zile cu ciclofosamidă (300 mg/m² sub formă de perfuzie i.v. zilnică, timp de 3 zile) și fludarabină (30 mg/m² sub formă de perfuzie i.v. zilnică, timp de 3 zile) începând cu 5 zile înainte de data perfuziei cu Abecma. Pacienții au fost spitalizați timp de 14 zile după perfuzia cu Abecma pentru monitorizarea și tratamentul eventualelor SEC și neurotoxicitate.

Dintre cei 140 de pacienți care au fost înrolați (adică au fost supuși leucaferezei), la 128 de pacienți s-a administrat perfuzia cu Abecma. Dintre cei 140 de pacienți, numai unul nu a primit medicamentul din cauza eșecului de fabricație. Altor unsprezece pacienți nu li s-a administrat Abecma din cauza deciziei medicului (n = 3), retragerii pacientului (n = 4), evenimentelor adverse (n = 1), bolii progresive (n = 1) sau decesului (n = 2) înainte de a li se administra Abecma.

Terapia antineoplazică pentru controlul bolii (de legătură) a fost permisă între afereză și depleția limfocitară, ultima doză fiind administrată cu cel puțin 14 zile înainte de inițierea chimioterapiei pentru depleție limfocitară. Dintre cei 128 de pacienți cărora li s-a administrat Abecma, la majoritatea pacienților (87,5%) s-a administrat terapie antineoplazică pentru controlul bolii, la recomandarea investigatorului.

Dozele țintă în studiul clinic au fost de 150, 300 sau 450 x 10⁶ celule T CAR-pozitive per perfuzie. Intervalul de doză permis a fost de la 150 până la 540 x 10⁶ celule T CAR-pozitive. Tabelul 4 de mai jos prezintă nivelurile de doză țintă utilizate în studiul clinic, pe baza numărului total de celule T CAR-pozitive, și intervalul corespunzător al dozei efective administrate, definit drept celule T CAR-pozitive viabile.

Tabelul 4. Doza totală de celule T CAR-pozitive și intervalul de doză corespunzător de celule T CAR-pozitive viabile (x10⁶)

Doza țintă pe baza numărului total de celule T CAR-pozitive, incluzând atât celule viabile cât și neviabile (x10 ⁶)	Celule T CAR-pozitive viabile (x10 ⁶) (min., max.)
150	133 până la 181
300	254 până la 299
450	307 până la 485

Tabelul 5 sintetizează caracteristicile inițiale ale pacienților și ale bolii pentru populația înrolată și tratată în studiu.

Tabelul 5. Caracteristicile inițiale demografice/ale bolii pentru populația de studiu

Caracteristică	Total înrolați (N = 140)	Total tratați (N = 128)
Vârsta (ani)		
Mediană (min, max)	60,5 (33, 78)	60,5 (33, 78)
≥ 65 ani, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 ani, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Sex masculin, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Rasă, n (%)		
Asiatică	3 (2,1)	3 (2,3)
Afro-americană	8 (5,7)	6 (4,7)
Caucasiană	113 (80,7)	103 (80,5)
Status de performanță ECOG, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 ^a	3 (2,1)	3 (2,3)
Pacienți cu plasmocitom extramedular, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Durata de la diagnosticul inițial (ani), mediană (min, max)	6 (1,0, 17,9)	6 (1,0, 17,9)
Transplant anterior de celule stem, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Risc citogenetic înalt la momentul inițial^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Stadiul ISS revizuit la momentul inițial (derivat)^d, n (%)		
Stadiul I	14 (10,0)	14 (10,9)
Stadiul II	97 (69,3)	90 (70,3)
Stadiul III	26 (18,6)	21 (16,4)
Necunoscut	3 (2,1)	3 (2,3)
Numărul de terapii antimielom anterioare^e, mediană (min, max)	6 (3, 17)	6 (3, 16)
Triplu refractar^f, n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Clearance al creatininei (ml/min), n (%)		

< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
Între 30 și < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
Între 45 și < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
Între 60 și < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

max = maxim; min = minim

^a Acești pacienți au prezentat scoruri ECOG < 2 la selecția pentru eligibilitate, dar ulterior s-au deteriorat la scoruri ECOG ≥ 2 la momentul inițial, înainte de începerea chimioterapie pentru depleție limfocitară.

^b Anomalia citogenetică la momentul inițial s-a bazat pe citogenetica inițială de la laboratorul central, dacă este disponibilă. Dacă laboratorul central nu a fost disponibil sau nu a fost cunoscut, s-a folosit citogenetica înainte de selecție.

^c Risc înalt definit ca deleție în cromozomul 17p (del[17p]), translocație care implică cromozomii 4 și 14 (t[4;14]) sau translocație care implică cromozomii 14 și 16 (t[14;16]).

^d ISS revizuit a fost derivat folosind stadiul ISS inițial, anomalia citogenetică și valoarea serică a lactat-dehidrogenazei.

^e Inducerea cu sau fără transplant de celule stem hematopoietice, și cu sau fără terapie de întreținere, a fost considerată o singură terapie.

^f Triplu refractar este definit ca refractar la o substanță imunomodulatoare, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38.

Durata mediană între leucafereză și momentul când medicamentul a devenit disponibil a fost de 32 de zile (interval: de la 24 la 55 de zile) și durata mediană între leucafereză și perfuzie a fost de 40 de zile (interval: de la 33 la 79 de zile). Doza mediană efectivă administrată la toate dozele țintă în studiul clinic a fost de $315,3 \times 10^6$ celule T CAR-pozitive (interval: de la 150,5 la 518,4).

Eficacitatea a fost evaluată pe baza ratei globale de răspuns (RGR), a ratei de răspuns complet (RC) și a duratei răspunsului (DR), așa cum au fost stabilite de o comisie independentă de analiză. Alte criterii finale de evaluare privind eficacitatea au inclus boala reziduală minimă (BRM) utilizând secvențierea de generație următoare (NGS).

Rezultatele privind eficacitatea, pentru toate dozele țintă vizate în studiul clinic (150 până la 450×10^6 celule T CAR-pozitive), sunt prezentate în Tabelul 6. Durata mediană a monitorizării a fost de 19,9 luni pentru toți pacienții cărora li s-a administrat Abecma.

Tabelul 6. Rezumatul eficacității pe baza studiului KarMMA

	Înrolați ^a (N = 140)	Populația tratată Doza țintă de Abecma (celule T CAR-pozitive)			
		150 x 10 ^{6b} (N = 4)	300 x 10 ⁶ (N = 70)	450 x 10 ⁶ (N = 54)	Total 150 până la 450 x 10 ⁶ (N = 128)
Rata globală de răspuns (RCs+RC+RPFb+RP), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
Î 95% ^c	59,4, 74,9	6,8, 93,2	56,4, 79,1	68,6, 90,7	65,8, 81,1
RC sau mai bun, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
Î 95% ^c	22,4, 37,6	0,6, 80,6	18,4, 40,6	25,9, 53,1	24,7, 40,9
RPFb sau mai bun, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
Î 95% ^c	40,3, 56,9	6,8, 93,2	32,4, 56,7	50,6, 77,3	44,5, 61,8
Status negativ al BRM^d și ≥ RC					
Pe baza pacienților tratați	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)

	Înrolați ^a (N = 140)	Populația tratată Doza țintă de Abecma (celule T CAR- pozitive)			
		150 x 10 ^{6b} (N = 4)	300 x 10 ⁶ (N = 70)	450 x 10 ⁶ (N = 54)	Total 150 până la 450 x 10 ⁶ (N = 128)
ÎÎ 95%	–	0,6, 80,6	14,8, 36,0	15,0, 39,7	17,8, 33,4
Durata până la răspuns, n	94	2	48	44	94
Mediană (luni)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Min, max	0,5, 8,8	1,0, 1,0	0,5, 8,8	0,9, 2,0	0,5, 8,8
Durata răspunsului (RP sau mai bun)^c, n	94	2	48	44	94
Mediană (luni)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
ÎÎ 95%	8,0, 11,4	2,8, 28,8	5,4, 11,0	10,3, 17,0	8,0, 11,4

CAR = receptorul antigenului himeric; ÎÎ = interval de încredere; RC = răspuns complet; BRM = boală reziduală minimă; NE = neestimabil; RP = răspuns parțial; RCs = răspuns complet strict; RPFb = răspuns parțial foarte bun.

^a Toți pacienții cărora li s-a efectuat leucafereză.

^b Doza de 150 x 10⁶ celule T CAR- pozitive nu se încadrează în intervalul de doză aprobat.

^c Pentru „Total (populație tratată” și „populația înrolată”): ÎÎ Wald; pentru nivelurile individuale ale dozelor țintă: ÎÎ exact Clopper-Pearson.

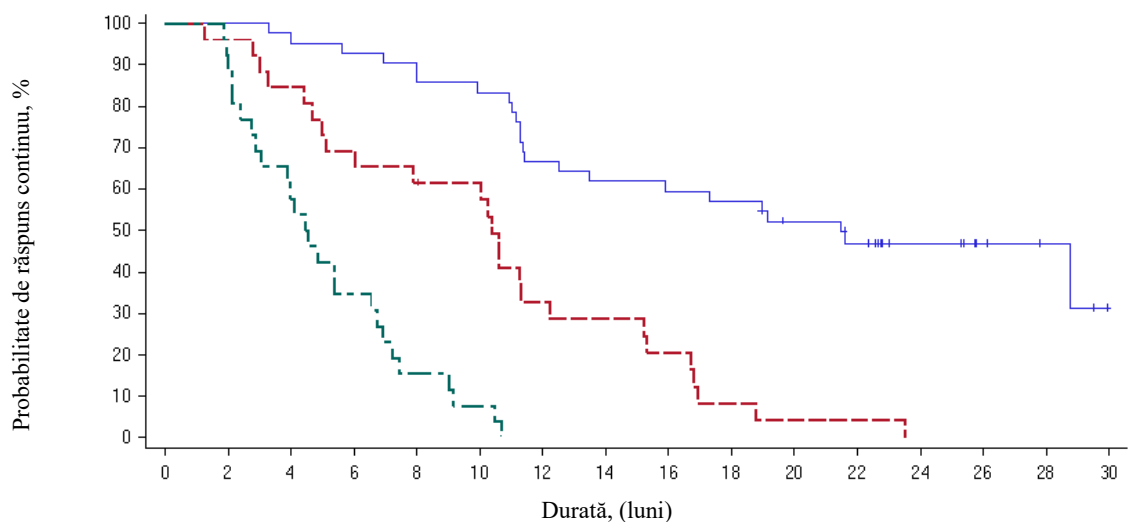
^d Pe baza unui prag de 10⁻⁵ utilizând o analiză de secvențiere de generație următoare. ÎÎ 95% pentru procentul statusului negativ al BRM utilizează ÎÎ exact Clopper-Pearson pentru nivelurile individuale ale dozelor țintă, precum și pentru populația tratată.

^e Mediana și ÎÎ 95% se bazează pe abordarea Kaplan-Meier.

Notă: Doza țintă este de 450 x 10⁶ celule T CAR- pozitive în intervalul de la 150 până la 540 x 10⁶ celule T CAR- pozitive. Doza de 150 x 10⁶ celule T CAR- pozitive nu se încadrează în intervalul de doză aprobat.

Curba Kaplan-Meier a duratei răspunsului în funcție de cel mai bun răspuns global este prezentată în Figura 1.

Figura 1. Curba Kaplan-Meier a duratei răspunsului pe baza evaluării independente a comitetului de răspuns în conformitate cu criteriile IMWG – în funcție de cel mai bun răspuns global (populația tratată cu Abecma)



RC sau mai bun	42	42	40	39	36	35	28	26	25	24	20	17	10	6	3	0
RPFb	26	25	22	18	16	15	8	7	5	2	1	1	0	0	0	
RP	26	23	15	9	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

— RC sau mai bun: Subiecți: 42; Evenimente: 23; Mediană: 21,45 (ÎI 95%: 12,52, NE)

- - - RPFb: Subiecți: 26; Evenimente: 25; Mediană: 10,38 (ÎI 95%: 5,09, 12,22)

- - - RP: Subiecți: 26; Evenimente: 26; Mediană: 4,50 (ÎI 95%: 2,86, 6,54)

ÎI = interval de încredere; IMWG = Grupul de lucru internațional pentru mielom; NE = neestimabil. Doi pacienți cu o doză de 150×10^6 celule T CAR- pozitive, care nu se încadrează în intervalul de doză aprobat, sunt incluși în Figura 1.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În studiul clinic cu Abecma, 48 (34,3%) pacienți din studiul KarMMa au avut vârsta de 65 de ani sau peste, iar 5 (3,6%) au avut vârsta de 75 de ani sau peste (vezi Tabelul 5). Nu s-au observat diferențe importante din punct de vedere clinic în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea Abecma între acești pacienți și pacienții cu vârsta sub 65 de ani.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Abecma la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul neoplasmelor cu celule B mature (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După perfuzia cu Abecma, celulele T CAR- pozitive proliferază și parcurg o expansiune multilogaritmică rapidă, urmată de o scădere biexponențială. Durata mediană a expansiunii maxime în sângele periferic (T_{max}) a avut loc la 11 zile după perfuzie.

Abecma poate persista în sângele periferic până la 1 an post-perfuzie.

Concentrațiile transgenei Abecma au fost asociate pozitiv cu răspunsul tumoral obiectiv (răspuns parțial sau mai bun). Medianele valorilor C_{max} la respondenți (N = 93) au fost de aproximativ 4,5 ori

mai mari comparativ cu valorile corespunzătoare la nerespondenți (N = 34). Valoarea mediană a ASC_{0-28 zile} la pacienții respondenți (N = 93) a fost de aproximativ 5,5 ori mai mare decât la nerespondenți (N = 32).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică

Nu s-au efectuat studii cu Abecma privind insuficiența hepatică și renală.

Efectele vârstei, greutății, sexului sau rasei

Vârsta (interval: de la 33 la 78 de ani) nu a avut niciun impact asupra parametrilor de expansiune ai Abecma. Farmacocinetica Abecma la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu a fost evaluată.

Pacienții cu greutatea corporală mai mică au prezentat o expansiune celulară mai mare. Din cauza variabilității crescute a expansiunii celulare farmacocinetice, efectul global al greutății asupra parametrilor de expansiune ai Abecma este considerat a nu avea semnificație clinică.

Sexul nu a avut niciun impact asupra parametrilor de expansiune ai Abecma.

Rasa și etnia nu au avut niciun impact semnificativ asupra parametrilor de expansiune ai Abecma.

5.3 Date preclinice de siguranță

Abecma conține celule T umane fabricate, prin urmare nu există analize *in vitro*, modele *ex vivo* sau modele *in vivo* reprezentative care să poată aborda cu precizie caracteristicile toxicologice ale medicamentului uman. Prin urmare, studiile toxicologice tradiționale utilizate pentru dezvoltarea medicamentelor nu au fost efectuate.

Nu s-au efectuat analize de genotoxicitate și studii de carcinogenitate.

Studiile de expansiune *in vitro* de la donatori sănătoși și pacienți nu au evidențiat nicio dovadă de transformare și/sau imortalizare și nicio integrare preferențială în apropierea genelor de interes din celulele T ale Abecma.

Având în vedere natura produsului, nu s-au efectuat studii non-clinice privind fertilitatea, funcția de reproducere și dezvoltarea.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

CryoStor CS10
Clorură de sodiu
Gluconat de sodiu
Acetat de sodiu trihidrat
Clorură de potasiu
Clorură de magneziu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Abecma este stabil timp de 1 an când este păstrat în nitrogen lichid în fază de vapori ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).

Fiecare pungă trebuie perfuzată în decurs de 1 oră de la începerea decongelării. După decongelare, volumul de produs destinat pentru perfuzie trebuie păstrat la temperatura camerei (20°C - 25°C).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta congelat în nitrogen lichid în fază de vapori ($\leq -130^{\circ}\text{C}$) și trebuie să rămână congelat până când pacientul este pregătit pentru tratament, pentru a asigura disponibilitatea celulelor autologe vii viabile pentru administrarea la pacient. Produsul NU trebuie recongelat după decongelare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după decongelare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pungă (pungi) de crioconservare din acetat de etilen-vinil, cu tub de adăugare sigilat conținând 10-30 ml (pungă de 50 ml), 30-70 ml (pungă de 250 ml) sau 55-100 ml (pungă de 500 ml) de dispersie celulară.

Fiecare pungă de crioconservare este ambalată individual într-o casetă metalică.

O doză individuală de tratament este compusă dintr-una sau mai multe pungi de perfuzie de aceeași mărime și având același volum de umplere.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Abecma trebuie transportat în incinta centrului de tratament în recipiente închise, rezistente la spargere și la scurgeri.

Acest medicament conține celule sanguine umane. Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Abecma trebuie să ia măsuri de precauție adecvate (purtarea de mănuși și ochelari de protecție), pentru a evita transmiterea potențială de boli infecțioase.

Pregătirea înainte de administrare

Înainte de perfuzia cu Abecma, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde cu datele de identificare ale pacientului de pe caseta(ele) și punga(ile) de perfuzie cu Abecma, precum și din certificatul de eliberare pentru perfuzie (RfIC). Punga de perfuzie cu Abecma nu trebuie scoasă din casetă dacă informațiile de pe eticheta specifică pacientului nu corespund cu pacientul vizat. Compania trebuie contactată imediat dacă există discrepanțe între etichete și datele de identificare ale pacientului.

Dacă mai multe pungi de perfuzie au fost primite pentru tratament, decongelați fiecare pungă de perfuzie pe rând. Momentul decongelării Abecma și perfuzia trebuie coordonate. Ora de începere a perfuziei trebuie confirmată în avans și ajustată în funcție de decongelare, astfel încât Abecma să fie disponibil pentru perfuzie când pacientul este pregătit.

Decongelarea

- A se scoate punga de perfuzie cu Abecma din casetă și a se inspecta punga de perfuzie pentru a depista orice breșe de integritate a recipientului, cum sunt rupturi sau crăpături, înainte de decongelare. Dacă punga de perfuzie pare a fi deteriorată sau prezintă scurgeri, aceasta nu trebuie perfuzată și trebuie eliminată conform recomandărilor locale privind manipularea deșeurilor din materiale de origine umană.
- A se pune punga de perfuzie într-o a doua pungă sterilă.
- A se decongela Abecma la aproximativ 37°C, folosind un dispozitiv de decongelare aprobat sau o baie de apă, până când nu există gheață vizibilă în punga de perfuzie. A se amesteca ușor

conținutul pungii pentru a dispersa acumulările de material celular. În cazul în care rămân vizibile acumulări de celule, continuați să amestecați ușor conținutul pungii. Micile acumulări de material celular ar trebui să se descompună în urma amestecării manuale delicate. A nu se spăla, a nu se centrifuga și/sau a nu se resuspenda Abecma în substanțe noi înainte de perfuzie.

Administrarea Abecma

- A se amorsa tubulatura setului de perfuzie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) înainte de perfuzie.
- A se administra perfuzia cu Abecma în decurs de 1 oră de la începerea decongelării, cât de repede este tolerat prin curgere gravitațională.
- După ce a fost administrat întregul conținut al pungii de perfuzie, se clătește tubulatura cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) la aceeași viteză de perfuzare, pentru a asigura administrarea completă a medicamentului.
- A se urma aceeași procedură pentru toate pungile de perfuzie ulterioare pentru pacientul identificat.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentele neutilizate și toate materialele care au intrat în contact cu Abecma (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor din materiale de origine umană.

Expunerea accidentală

În cazul expunerii accidentale trebuie să fie urmate recomandările locale privind manipularea deșeurilor din materiale de origine umană. Suprafețele de lucru și materialele care este posibil să fi intrat în contact cu Abecma trebuie decontaminate cu un dezinfectant corespunzător.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1539/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 august 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Celgene Corporation
Building S12
556 Morris Avenue
Summit, NJ 07901
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Elemente cheie:

Disponibilitatea tocilizumabului și calificarea centrului prin intermediul programului de distribuție controlată

DAPP se va asigura că spitalele și centrele asociate care dispensează Abecma sunt calificate în conformitate cu programul agreat de distribuție controlată:

- asigurând acces imediat, la locație, la o doză de tocilizumab per pacient înainte de administrarea perfuziei Abecma. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la o altă doză de tocilizumab în interval de 8 ore de la fiecare doză anterioară. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, DAPP se va asigura că sunt disponibile la locație alte măsuri adecvate pentru tratarea SEC în loc de tocilizumab.
- asigurând faptul că profesioniștii din domeniul sănătății implicați în tratarea unui pacient au finalizat programul educațional.

Program educațional

Înainte de lansarea Abecma în fiecare stat membru, DAPP trebuie să convină asupra conținutului și formatului materialelor educaționale împreună cu autoritatea națională competentă.

Programul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Toți profesioniștii din domeniul sănătății care se preconizează că vor prescrie, dispensa și administra Abecma vor primi un ghid al profesioniștilor din domeniul sănătății, care va conține informații despre:

- identificarea SEC și a reacțiilor adverse neurologice grave;
- tratamentul SEC și al reacțiilor adverse neurologice grave;
- monitorizarea adecvată a SEC și a reacțiilor neurologice grave;
- furnizarea tuturor informațiilor relevante pacienților;
- asigurarea accesului imediat, la locație, la o doză de tocilizumab per pacient înainte de administrarea perfuziei Abecma. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la o altă doză de tocilizumab în interval de 8 ore de la fiecare doză anterioară. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, a se asigura că sunt disponibile la locație alte măsuri adecvate pentru tratarea SEC;
- detalii de contact pentru testarea probelor tumorale în urma apariției unei neoplazii secundare cu originea în celulele T;
- furnizarea informațiilor privind studiul de siguranță și eficacitate pe termen lung și importanța contribuțiilor la un astfel de studiu;
- asigurarea raportării reacțiilor adverse într-un mod adecvat și corespunzător;
- asigurarea furnizării informațiilor detaliate cu privire la procedura de decongelare.

Programul educațional pentru pacient

Toți pacienții cărora li se administrează Abecma vor primi un card pentru pacient, care va conține următoarele mesaje importante:

- riscurile de SEC și reacții adverse neurologice grave asociate cu Abecma;
- necesitatea de a raporta imediat simptomele de SEC și neurotoxicitate suspectate către medicul curant;
- nevoia de a rămâne în apropierea locului în care s-a administrat Abecma timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzia cu Abecma;
- necesitatea de a avea în permanență asupra sa cardul pentru pacient;
- o atenționare către pacienți de a prezenta cardul pentru pacient tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății, inclusiv în situații de urgență și un avertisment către profesioniștii din domeniul sănătății care indică faptul că pacientul utilizează Abecma;

- câmpuri pentru înregistrarea detaliilor de contact ale medicului care eliberează prescripția și numărului lotului.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a caracteriza suplimentar eficacitatea și siguranța pe termen lung a Abecma la pacienții adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin trei terapii anterioare, inclusiv o substanță imunomodulatoare, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38, și care au prezentat progresia bolii sub ultimul tratament administrat, DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele unui studiu prospectiv pe baza datelor dintr-un registru, conform unui protocol convenit de comun acord.	Rapoartele intermediare se vor depune conform PMR. Raport final: T1 2043

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța Abecma la pacienții adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin trei terapii anterioare, DAPP trebuie să depună rezultatele studiului de fază 3 KarMMA-3 (MM-003) care compară eficacitatea și siguranța Abecma cu cele ale schemelor terapeutice standard la subiecții cu mielom multiplu recidivat și refractar.	Ianuarie 2024

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

RECIPIENT SECUNDAR (CASETĂ)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Abecma 260 - 500 x 10⁶ dispersie celulară perfuzabilă
idecabtagen vicleucel (celule T CAR+ viabile)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Cellule T autologe umane modificate genetic *ex vivo* utilizând un vector lentiviral care codifică un receptor al antigenului himeric (CAR) ce recunoaște BCMA.
Conține 260 - 500 x 10⁶ celule T CAR+ viabile.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea: CryoStor CS10, clorură de sodiu, gluconat de sodiu, acetat de sodiu trihidrat, clorură de potasiu, clorură de magneziu, apă pentru preparate injectabile. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă
10-30 ml per pungă
30-70 ml per pungă
55-100 ml per pungă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se iradia.
Administrare intravenoasă.
A se amesteca ușor conținutul pungii în timpul decongelării.
A NU se utiliza un filtru pentru depleție leucocitară.
STOP: A se confirma identitatea pacientului.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra congelat în nitrogen lichid în fază de vapori (≤ -130 °C).

A nu se decongela produsul până la utilizare.

A nu se recongela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic.

Pentru eliminarea medicamentelor neutilizate sau a deșeurilor trebuie să fie urmate recomandările locale privind manipularea deșeurilor din materiale de origine umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1539/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

SEC:

Prenume:

Nume:

Data nașterii pacientului:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lot:

Identificator pungă:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

PUNGĂ DE PERFUZIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Abecma 260 - 500 x 10⁶ dispersie celulară perfuzabilă
idecabtagen vicleucel (celule T CAR+ viabile)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Celule T autologe umane modificate genetic *ex vivo* utilizând un vector lentiviral care codifică un receptor al antigenului himeric (CAR) ce recunoaște BCMA.
Conține 260 - 500 x 10⁶ celule T CAR+ viabile

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea: CryoStor CS10, clorură de sodiu, gluconat de sodiu, acetat de sodiu trihidrat, clorură de potasiu, clorură de magneziu, apă pentru preparate injectabile. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă
10-30 ml per pungă
30-70 ml per pungă
55-100 ml per pungă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se iradia.
Administrare intravenoasă.
A se amesteca ușor conținutul pungii în timpul decongelării.
A NU se utiliza un filtru pentru depleție leucocitară.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra congelat în nitrogen lichid în fază de vapori (≤ -130 °C).

A nu se decongela produsul până la utilizare.

A nu se recongela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic.

Pentru eliminarea medicamentelor neutilizate sau a deșeurilor trebuie să fie urmate recomandările locale privind manipularea deșeurilor din materiale de origine umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1539/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Prenume:

Nume:

Data nașterii pacientului:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lot:

Identificator pungă:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APĂRĂ PE CERTIFICATUL DE ELIBERARE PENTRU PERFUZIE (RfIC) INCLUS ÎMPREUNĂ CU FIECARE AMBALAJ PENTRU UN PACIENT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Abecma 260 - 500×10^6 dispersie celulară perfuzabilă
idecabtagen vicleucel (celule T CAR+ viabile)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Celule T autologe umane modificate genetic *ex vivo* utilizând un vector lentiviral care codifică un receptor al antigenului himeric (CAR) ce recunoaște BCMA.

3. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ A MEDICAMENTULUI

Identificator pungă pentru administrare	Volum de umplere efectiv (ml)*	Număr de celule T CAR+ viabile per pungă
Identificator pungă:		
Identificator pungă: <input type="checkbox"/> Nu este cazul		
Identificator pungă: <input type="checkbox"/> Nu este cazul		
Identificator pungă: <input type="checkbox"/> Nu este cazul		
Identificator pungă: <input type="checkbox"/> Nu este cazul		
Identificator pungă: <input type="checkbox"/> Nu este cazul		
Identificator pungă: <input type="checkbox"/> Nu este cazul		
Identificator pungă: <input type="checkbox"/> Nu este cazul		
Număr total de pungi pentru administrare	Volum total doză	Doză (număr total de celule T CAR+ viabile)

*Volumul efectiv este volumul de umplere cu medicament din fiecare pungă și poate să fie diferit de volumul țintă înscris pe eticheta pungii de medicament.

4. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

5. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

PĂSTRAȚI ACEST DOCUMENT ȘI ȚINEȚI-L LA ÎNDEMÂNĂ CÂND VĂ PREGĂTIȚI PENTRU ADMINISTRAREA ABECMA.

Numai pentru utilizare autologă.

6. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Nu este cazul.

7. DATA DE EXPIRARE ȘI ALTE INFORMAȚII PRIVIND SERIA

Informații privind produsul și doza

Fabricat de:	
Data fabricației:	
Data expirării:	
Procentul viabilității celulare:	

8. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic.
Pentru eliminarea medicamentelor neutilizate sau a deșeurilor trebuie să fie urmate recomandările locale privind manipularea deșeurilor din materiale de origine umană.

9. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Informații privind pacientul

Prenume:		Nume:	
Data nașterii:		Număr lot:	
JOIN:		Țara:	
APH ID/DIN:			
SEC:			

10. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

11. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1539/001

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Abecma 260 - 500 x 10⁶ dispersie celulară perfuzabilă idecabtagen vicleucel (celule T CAR+ viabile)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da un Card de atenționare pentru pacient. Citiți-l cu atenție și urmați instrucțiunile de pe acesta.
- Arătați întotdeauna Cardul de atenționare pentru pacient medicului sau asistentei medicale atunci când mergeți la cabinetul medical sau dacă sunteți internat în spital.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Abecma și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Abecma
3. Cum se administrează Abecma
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Abecma
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Abecma și pentru ce se utilizează

Ce este Abecma

Abecma este un tip de medicament numit „terapie cu celule modificate genetic”. Substanța activă din medicament este idecabtagen vicleucel, care este fabricat din propriile dumneavoastră celule sanguine albe, numite celule T.

Pentru ce se utilizează Abecma

Abecma este utilizat pentru tratamentul adulților cu mielom multiplu, care este un cancer al măduvei osoase.

Este administrat atunci când tratamentele anterioare pentru cancerul de care suferiți nu au funcționat sau cancerul a revenit.

Cum funcționează Abecma

Celulele sanguine albe sunt extrase din sângele dumneavoastră și sunt modificate genetic pentru a putea ținti celulele de mielom din organismul dumneavoastră.

Atunci când Abecma este perfuzat înapoi în sângele dumneavoastră, celulele sanguine albe modificate vor distruge celulele de mielom.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Abecma

Nu trebuie să vi se administreze Abecma

- dacă sunteți alergic la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6). În cazul în care credeți că ați putea fi alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.
- dacă sunteți alergic la oricare dintre componentele medicamentelor pe care le veți primi pentru chimioterapia pentru depleție limfocitară, care se utilizează pentru a vă pregăti organismul pentru tratamentul cu Abecma.

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Abecma trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă

- aveți orice probleme cu plămâni sau cu inima.
- aveți tensiune arterială mică.
- ați efectuat un transplant de celule stem în ultimele 4 luni.
- manifestați semne sau simptome ale bolii grefă-contra-gazdă. Acest lucru se întâmplă atunci când celulele transplantate vă atacă organismul, cauzând simptome precum erupția trecătoare pe piele, greața, vărsăturile, diareea și scaunele cu sânge.
- aveți o infecție. Infecția va fi tratată înainte de a vi se administra Abecma.
- observați că simptomele cancerului de care suferiți se înrăutățesc. În cazul mielomului, acestea pot include febră, senzație de slăbiciune, dureri osoase, scădere în greutate inexplicabilă.
- ați avut infecție cu citomegalovirus (CMV), hepatita B sau C sau infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV).
- ați făcut un vaccin în ultimele 6 săptămâni sau intenționați să faceți unul în următoarele câteva luni.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Abecma.

Analize și examinări

Înainte de a vi se administra Abecma, medicul dumneavoastră:

- Vă va verifica plămâni, inima și tensiunea arterială.
- Va căuta orice semne de infecție; orice infecție va fi tratată înainte de a vi se administra Abecma.
- Va verifica dacă cancerul de care suferiți se agravează.
- Va verifica dacă există o infecție cu CMV, hepatita B, hepatita C sau infecție cu HIV.

După ce vi s-a administrat Abecma

- Există reacții adverse grave despre care trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale și care pot necesita să primiți asistență medicală imediată. Vezi pct. 4 la „Reacții adverse grave”.
- Medicul dumneavoastră vă va verifica periodic numărul de celule sanguine deoarece numărul acestora poate scădea.
- Rămâneți în apropierea centrului de tratament unde vi s-a administrat Abecma timp de cel puțin 4 săptămâni. Vezi pct. 3 și 4.
- Nu donați sânge, organe, țesuturi sau celule pentru transplant.

Copii și adolescenți

Abecma nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

Abecma împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală.

Medicamente care vă afectează sistemul imunitar

Înainte de a vi se administra Abecma, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați orice medicamente care vă slăbesc sistemul imunitar, cum sunt corticosteroizii. Aceasta pentru că aceste medicamente pot interfera cu efectul Abecma.

Vezi pct. 3 pentru informații despre medicamentele care vi se vor administra înainte de a primi Abecma.

Vaccinări

Nu trebuie să vi se administreze anumite vaccinuri numite vaccinuri vii:

- în cele 6 săptămâni dinainte de a vi se administra o cură scurtă de chimioterapie (numită chimioterapie pentru depleție limfocitară) pentru a vă pregăti organismul pentru Abecma.
- în timpul tratamentului cu Abecma.
- după tratament, în timp ce sistemul imunitar se recuperează.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă trebuie să vă vaccinați.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament. Aceasta pentru că efectele Abecma la femeile gravide sau care alăptează nu sunt cunoscute și acesta poate dăuna fătului sau nou-născutului alăptat.

- Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă după tratamentul cu Abecma, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- Vi se va efectua un test de sarcină înainte de începerea tratamentului. Abecma trebuie administrat numai dacă rezultatele arată că nu sunteți gravidă.

Discutați despre sarcină cu medicul dumneavoastră dacă vi s-a administrat Abecma.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje și nu luați parte la activități care necesită vigilență timp de cel puțin 8 săptămâni după tratament sau până când medicul dumneavoastră vă spune că v-ați recuperat pe deplin. Abecma vă poate face să vă simțiți somnoros, poate cauza confuzie sau convulsii (crize).

Abecma conține sodiu, potasiu și dimetil sulfoxid (DMSO)

Acest medicament conține până la 752 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) per doză. Aceasta este echivalentă cu 37,6% din maximul recomandat pentru consumul zilnic de sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține până la 274 mg potasiu per doză. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu funcție renală diminuată sau la pacienții care urmează o dietă cu conținut controlat de potasiu.

Dacă nu ați fost expus anterior la DMSO, trebuie să fiți monitorizat îndeaproape în timpul primelor minute ale perioadei de administrare a perfuziei.

3. Cum se administrează Abecma

Recoltarea de sânge pentru a produce Abecma din celulele dumneavoastră sanguine albe

- Medicul dumneavoastră vă va recolta o parte din sânge folosind un tub (cateter) introdus în venă. Unele dintre celulele dumneavoastră sanguine albe vor fi separate de sângele dumneavoastră, iar restul sângelui dumneavoastră este reintrodus în organism. Aceasta se numește „leucafereză” și poate dura 3 până la 6 ore. Este posibil ca acest proces să trebuiască să fie repetat.
- Celulele dumneavoastră sanguine albe vor fi apoi congelate și trimise în alt loc pentru a produce Abecma.

Alte medicamente care vi se vor administra înainte de Abecma

- Cu câteva zile înainte de a vi se administra Abecma, vi se va administra o cură scurtă de chimioterapie. Aceasta are rolul de a elimina celulele sanguine albe existente.
- Cu puțin timp înainte de a vi se administra Abecma, vi se va da paracetamol și un medicament antihistaminic. Aceasta are rolul de a reduce riscul de reacții la perfuzie și febră.

Cum se administrează Abecma

- Medicul dumneavoastră va confirma faptul că Abecma a fost preparat din sângele dumneavoastră, verificând dacă informațiile despre identitatea pacientului de pe etichetele medicamentului corespund cu detaliile dumneavoastră.
- Abecma este administrat sub formă de perfuzie printr-un tub introdus în venă.

După ce vi se administrează Abecma

- Rămâneți în apropierea centrului de tratament unde vi s-a administrat Abecma timp de cel puțin 4 săptămâni.
- Puteți fi monitorizat zilnic în centrul de tratament timp de cel puțin 10 zile pentru a verifica dacă tratamentul funcționează și pentru a vi se acorda ajutor în cazul în care manifestați reacții adverse. Vezi pct. 2 și 4.
- Nu donați sânge, organe, țesuturi sau celule pentru transplant.

Dacă omiteți o programare

Contactați-vă medicul sau centrul de tratament cât mai curând posibil pentru a face o altă programare.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți-i imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse după ce vi se administrează Abecma. Acestea apar de obicei în primele 8 săptămâni după perfuzie, dar se pot dezvolta și mai târziu:

- febră, frisoane, dificultăți de respirație, amețeală sau buimăceală, greață, durere de cap, bătăi rapide ale inimii, scăderea tensiunii arteriale sau oboseală - acestea pot fi simptome ale sindromului de eliberare de citokine sau SEC, o afecțiune gravă și potențial letală.
- confuzie, dificultăți de memorie, dificultăți de vorbire sau vorbire încetinită, dificultăți la înțelegerea vorbirii, pierderea echilibrului sau coordonării, dezorientare, reducerea vigilenței (scăderea nivelului de conștiență) sau somnolență excesivă, pierderea conștienței, delir, convulsii (crize), tremurături sau slăbiciune însoțită de pierderea capacității de mișcare pe o parte a corpului.
- orice semne ale unei infecții, care pot include febră, frisoane sau tremurături, tuse, scurtare a respirației, respirație rapidă și puls rapid.

- senzație de oboseală extremă sau slăbiciune sau scurtare a respirației - care pot fi semne ale unor valori mici ale celulelor sanguine roșii (anemie).
- sângerare sau învinețire cu mai mare ușurință și fără o cauză anume, inclusiv sângerare nazală sau sângerare din gură sau în intestine, care poate fi un semn de valori mici ale trombocitelor din sângele dumneavoastră.

Spuneți-i imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus, deoarece s-ar putea să aveți nevoie de tratament medical de urgență.

Alte reacții adverse posibile

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- lipsa energiei
- tensiune arterială mare
- scăderea poftei de mâncare
- constipație
- glezne, brațe, picioare și față umflate
- durere articulară
- număr mic de celule sanguine albe (neutrofile, leucocite și limfocite), ceea ce vă poate crește riscul de infecție
- infecții, inclusiv pneumonie sau infecții ale tractului respirator, infecții ale gurii, pielii, tractului urinar sau sângelui, care pot fi bacteriene, virale sau fungice
- rezultate ale analizelor de laborator care indică valori mici ale anticorpilor, numiți imunoglobuline (hipogamaglobulinemie), care sunt importante în combaterea infecțiilor
- rezultate ale analizelor de laborator care indică valori mici ale calciului, sodiului, magneziului, potasiului, fosfatului sau albuminei, ceea ce poate cauza oboseală, slăbiciune sau crampe musculare sau bătăi neregulate ale inimii
- rezultate ale analizelor de laborator care indică valori mari ale enzimelor hepatice (rezultate anormale la testul funcției hepatice) sau o valoare mai mare a unei proteine (proteina C reactivă) în sânge, ceea ce poate indica inflamație.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- inflamație severă din cauza activării sistemului dumneavoastră imunitar, ceea ce poate avea ca rezultat vătămarea gravă a organismului
- dificultăți de somn
- dureri musculare
- mișcări anormale ale corpului sau lipsă de coordonare
- bătăi inegale sau neregulate ale inimii
- lichid în plămâni
- valoare mică a oxigenului în sânge, ceea ce poate cauza scurtare a respirației, confuzie sau somnolență.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Abecma

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta casetei și pe eticheta pungii de perfuzie după „EXP”.

A se păstra și transporta congelat în nitrogen lichid în fază de vapori ($\leq -130^{\circ}\text{C}$). A nu se decongela produsul până când acesta nu este gata de utilizare. A nu se recongela.

A nu se utiliza acest medicament dacă punga de perfuzie este deteriorată sau prezintă scurgeri.

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic. Pentru eliminarea medicamentelor neutilizate sau a deșeurilor trebuie să fie urmate recomandările locale privind manipularea deșeurilor din materiale de origine umană.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Abecma

- Substanța activă este idecabtagen vicleucel. Fiecare pungă de perfuzie cu Abecma conține o dispersie celulară de idecabtagen vicleucel la o concentrație care depinde de lot a celulelor T autologe modificate genetic pentru a exprima un receptor al antigenului himeric anti-BCMA (celule T CAR-pozitive viabile). Una sau mai multe pungi de perfuzie conțin un total de 260 până la 500×10^6 celule T CAR-pozitive viabile.
- Celelalte componente (excipienți) sunt CryoStor CS10, clorură de sodiu, gluconat de sodiu, acetat de sodiu trihidrat, clorură de potasiu, clorură de magneziu, apă pentru preparate injectabile. Vezi pct. 2, „Abecma conține sodiu, potasiu și DMSO”.

Cum arată Abecma și conținutul ambalajului

Abecma este o dispersie celulară perfuzabilă incoloră, furnizată într-una sau mai multe pungi de perfuzie, ambalate individual într-o casetă metalică. Fiecare pungă conține 10 ml până la 100 ml de dispersie celulară.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Este important să citiți în întregime instrucțiunile pentru această procedură înainte de administrarea Abecma.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

- Abecma trebuie transportat în incinta centrului de tratament în recipiente închise, rezistente la spargere și la scurgeri.
- Acest medicament conține celule sanguine umane. Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Abecma trebuie să ia măsuri de precauție adecvate (purtarea de mănuși și ochelari de protecție), pentru a evita transmiterea potențială de boli infecțioase.

Pregătirea înainte de administrare

- Înainte de perfuzia cu Abecma, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde cu datele de identificare ale pacientului de pe caseta(ele) și punga(ile) de perfuzie cu Abecma, precum și din certificatul de eliberare pentru perfuzie (RfIC).
- Punga de perfuzie cu Abecma nu trebuie scoasă din casetă dacă informațiile de pe eticheta specifică pacientului nu corespund cu pacientul vizat. Compania trebuie contactată imediat dacă există discrepanțe între etichete și datele de identificare ale pacientului.
- Dacă mai multe pungi de perfuzie au fost primite pentru tratament, decongelați fiecare pungă de perfuzie pe rând. Momentul decongelării Abecma și perfuzia trebuie coordonate. Ora de începere a perfuziei trebuie confirmată în avans și ajustată pentru decongelare, astfel încât Abecma să fie disponibil pentru perfuzie când pacientul este pregătit.

Decongelarea

- A se scoate punga de perfuzie cu Abecma din casetă și a se inspecta punga de perfuzie pentru a depista orice breșe de integritate a recipientului, cum sunt rupturi sau crăpături, înainte de decongelare. Dacă punga de perfuzie pare a fi deteriorată sau prezintă scurgeri, aceasta nu trebuie perfuzată și trebuie eliminată conform recomandărilor locale privind manipularea deșeurilor din materiale de origine umană.
- A se pune punga de perfuzie într-o a doua pungă sterilă.
- A se decongela Abecma la aproximativ 37°C, folosind un dispozitiv de decongelare aprobat sau o baie de apă, până când nu există gheață vizibilă în punga de perfuzie. A se amesteca ușor conținutul pungii pentru a dispersa acumulările de material celular. În cazul în care rămân vizibile acumulări de celule, continuați să amestecați ușor conținutul pungii. Micile acumulări de material celular ar trebui să se descompună în urma amestecării manuale delicate. A nu se spăla, a nu se centrifuga și/sau a nu se resuspenda Abecma în substanțe noi înainte de perfuzie.

Administrarea Abecma

- A NU se utiliza un filtru pentru depleție leucocitară.
- Perfuzia intravenoasă cu Abecma trebuie administrată numai de către un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în ceea ce privește pacienții supuși imunosupresiei și care să fie pregătit să trateze anafilaxia.
- Asigurați-vă că sunt disponibile tocilizumab și echipament de urgență înainte de perfuzie și în timpul perioadei de recuperare. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, a se asigura că sunt disponibile la locație alte măsuri adecvate pentru tratarea SEC în loc de tocilizumab.
- Accesul venos central poate fi utilizat pentru perfuzia cu Abecma și este încurajat la pacienții cu acces periferic slab.
- A se confirma că identitatea pacientului corespunde cu datele de identificare ale pacientului de pe punga de perfuzie cu Abecma.
- A se amorsa tubulatura setului de perfuzie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) înainte de perfuzie.

- A se administra perfuzia cu Abecma în decurs de 1 oră de la începerea decongelării, cât de repede este tolerat prin curgere gravitațională.
- După ce a fost administrat întregul conținut al pungii de perfuzie, se clătește tubulatura cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) la aceeași viteză de perfuzare, pentru a asigura administrarea completă a medicamentului.
- A se urma aceeași procedură pentru toate pungile de perfuzie ulterioare pentru pacientul identificat.

Eliminarea Abecma

- Medicamentele neutilizate și toate materiale care au intrat în contact cu Abecma (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor din materiale de origine umană.

Expunerea accidentală

- În cazul expunerii accidentale trebuie să fie urmate recomandările locale privind manipularea deșeurilor din materiale de origine umană. Suprafețele de lucru și materialele care este posibil să fi intrat în contact cu Abecma trebuie decontaminate cu un dezinfectant corespunzător.