

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Abecma 260 – 500 x 10⁶ bunková infúzna disperzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Abecma (idekabtagén-vikleucel) je geneticky modifikovaná autológna imunoterapia pozostávajúca z ľudských T-buniek transdukovaných lentivírusovým vektorom (LVV) kódujúcich chimérický antigénový receptor (CAR), ktorý rozpoznáva antigén zrenia B-buniek.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Každý infúzny vak Abecmy špecifický pre pacienta obsahuje bunkovú disperziu idekabtagén-vikleucelu v koncentrácii závislej od šarže autológných T-buniek geneticky modifikovaných tak, aby exprimovali chimérický antigénový receptor anti-BCMA (životaschopné CAR-pozitívne T-bunky). Hotový liek je zabalený v jednom alebo vo viacerých infúzných vakoch obsahujúcich bunkovú disperziu 260 až 500 x 10⁶ životaschopných CAR-pozitívnych T-buniek.

Každý infúzny vak obsahuje 10 – 30 ml, 30 – 70 ml alebo 55 – 100 ml infúznej disperzie.

Zloženie buniek a konečný počet buniek sa líši v šaržiach pre jednotlivých pacientov. Okrem T-buniek môžu byť prítomné aj prirodzené zabíjače (NK, natural killers). Informácie týkajúce sa počtu životaschopných CAR-pozitívnych T-buniek/vak sú uvedené v dokumentácii certifikátu o uvoľnení infúzie (RfIC), ktorá je uložená vo vrchnáku nádoby so suchou parou, ktorá sa používa na prepravu.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 5 % dimetylsulfoxidu (DMSO), až 752 mg sodíka a až 274 mg draslíka v dávke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzna disperzia.

Bezfarebná disperzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Abecma je indikovaná dospelým pacientom na liečbu recidivujúceho a refraktérneho mnohopočetného myelómu, ktorí dostali minimálne tri predchádzajúce terapie vrátane imunomodulačnej látky, inhibítora proteazómu a protilátky proti CD38 a pri poslednej liečbe sa u nich preukázala progresia ochorenia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Abecma sa musí podávať v kvalifikovanom liečebnom centre.

Liečba Abecmou sa má začať pod vedením a dohľadom zdravotníckeho pracovníka, ktorý má skúsenosti s liečbou hematologických malignít a ktorý je vyškolený na podávanie a liečbu pacientov, ktorí sa liečia Abecmou.

Pred infúznym podaním Abecmy musí byť k dispozícii minimálne jedna dávka tocilizumabu na použitie v prípade syndrómu uvoľňovania cytokínov (CRS, cytokine release syndrome) a vybavenie pre naliehavé situácie. Liečebné centrum musí mať k dispozícii ďalšiu dávku tocilizumabu vždy do 8 hodín po podaní každej predchádzajúcej dávky. Vo výnimočnom prípade, keď tocilizumab nie je k dispozícii z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, musia byť pred infúziou k dispozícii vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu.

Dávkovanie

Abecma je určená iba na autológne použitie (pozri časť 4.4). Výroba a uvoľňovanie Abecmy zvyčajne trvá 4 – 5 týždňov.

Liečba pozostáva z jednorazovej dávky infúzie obsahujúcej disperziu životaschopných CAR-pozitívnych T-buniek v jednom alebo viacerých infúzných vakoch. Cieľová dávka je 420×10^6 životaschopných CAR-pozitívnych T-buniek v rozsahu od 260 do 500×10^6 životaschopných CAR-pozitívnych T-buniek. Ďalšie informácie týkajúce sa dávky nájdete v priloženom certifikáte o uvoľnení infúzie (RfIC).

Pred liečbou (lymfodeplečná chemoterapia)

Lymfodeplečná chemoterapia pozostáva z intravenózneho (i.v.) cyklofosfamidu 300 mg/m^2 a i.v. fludarabínu 30 mg/m^2 sa má podávať 3 dni. Informácie o úprave dávky pri poruche funkcie obličiek si pozrite v informáciách o lieku cyklofosfamid a fludarabín.

Abecma sa má podať po uplynutí 2 dní od ukončenia lymfodeplečnej chemoterapie, najneskôr do 9 dní. Dostupnosť Abecmy musí byť pred začatím lymfodeplečnej chemoterapie potvrdená. Ak medzi ukončením lymfodeplečnej chemoterapie a podaním infúzie dôjde k oneskoreniu dlhšiemu ako 4 týždne, u pacienta sa má pred podaním Abecmy znova vykonať lymfodeplečná chemoterapia.

Premedikácia

Na minimalizovanie vzniku rizík reakcií na infúziu sa má pacient premedikovať paracetamolom (500 až 1000 mg perorálne) a difenhydramínom (12,5 mg i.v. alebo 25 až 50 mg perorálne) alebo iným H_1 -antihistaminikom, približne 30 až 60 minút pred infúznym podávaním Abecmy.

Je potrebné vyhnúť sa profylaktickému použitiu systémových kortikosteroidov, pretože ich použitie môže ovplyvniť aktivitu Abecmy. Terapeutické dávky kortikosteroidov sa nemajú používať 72 hodín pred začatím lymfodeplečnej chemoterapie a po infúzii Abecmy, s výnimkou liečby CRS, neurologických toxicít a iných život ohrozujúcich naliehavých situácií (pozri časť 4.4).

Klinické posúdenie pred infúziou

U určitých rizikových skupín pacientov sa má liečba Abecmou oddialiť (pozri časť 4.4).

Monitorovanie po podaní infúzie

- Počas prvých 10 dní po podaní infúzie je potrebné pacientov monitorovať na kvalifikovanom liečebnom centre z dôvodu prejavov a symptómov CRS, neurologických udalostí a iných toxicít.
- Po prvých 10 dňoch po podaní infúzie má byť pacient monitorovaný podľa uváženia lekára.
- Pacientov je potrebné poučiť, aby zostali v blízkosti (do 2 hodín cesty) kvalifikovaného liečebného centra minimálne 4 týždne po podaní infúzie.

Špeciálne populácie

Pacienti s infekciou spôsobenou vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV), vírusom hepatitídy B (HBV) a vírusom hepatitídy C (HCV)

Nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti u pacientov s aktívnou infekciou HIV, HBV alebo HCV. Skrining zameraný na HBV, aktívnu infekciu HIV a aktívnu infekciu HCV sa musí vykonať pred odberom buniek na výrobu. Materiál pochádzajúci z leukaferézy od pacientov s aktívnou infekciou HIV alebo HCV nebude na výrobu Abecmy akceptovaný (pozri časť 4.4).

Starší pacienti

U pacientov vo veku nad 65 rokov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Abecmy u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Abecma je iba na intravenózne použitie.

Podávanie

- NEPOUŽÍVAJTE leukodeplečný filter.
- Zabezpečte, aby boli pred podaním infúzie a počas obdobia zotavovania sa k dispozícii tocilizumab alebo vo výnimočnom prípade, keď tocilizumab nie je k dispozícii z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, vhodné alternatívy a vybavenie na naliehavé situácie.
- Na infúzne podávanie Abecmy sa môže použiť centrálny žilový prístup, ktorý sa odporúča v prípade pacientov s nedostatočným periférnym prístupom.
- Potvrďte, že sa totožnosť pacienta zhoduje s identifikačnými údajmi pacienta na infúznom vaku Abecmy.

Pokyny na prípravu, podanie, náhodnú expozíciu a likvidáciu lieku, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Musia sa zohľadniť kontraindikácie lymfodeplečnej chemoterapie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Musia sa uplatniť požiadavky na (do)sledovateľnosť liekov na pokročilú liečbu na báze buniek. Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť lieku, má sa počas obdobia 30 rokov po dátume expirácie produktu uchovávať názov lieku, číslo šarže a meno liečeného pacienta.

Dôvody na oddialenie liečby

Ak sa u pacienta vyskytne niektorý z nasledovných stavov, podávanie infúzie sa má oddialiť až o 7 dní z dôvodu rizík súvisiacich s liečbou Abecmou:

- Pretrvávajúce závažné nežiaduce udalosti (hlavne pľúcne udalosti, srdcové udalosti alebo hypotenzia) vrátane udalostí po predchádzajúcich chemoterapiách.
- Aktívne infekcie alebo zápalové ochorenia (vrátane pneumonitídy, myokarditídy alebo hepatitídy).
- Aktívna reakcia štepu proti príjemcovi (GVHD, graft-versus-host disease).

Autológne použitie

Abecma je určená výlučne na autológne použitie a nemá sa za žiadnych podmienok podávať iným pacientom. Pred podaním infúzie sa totožnosť pacienta musí zhodovať s identifikačnými údajmi pacienta na infúznom vaku, kazete a certifikáte o uvoľnení infúzie (RfIC) Abecmy. Abecma sa nesmie podávať, ak sa špecifické informácie pacienta uvedené na štítku nezhodujú s daným pacientom.

Súbežné ochorenie

Pacienti s aktívnym ochorením centrálného nervového systému (CNS) alebo s neadekvátnou funkciou obličiek, pečene, pľúc alebo srdca budú pravdepodobne vystavení väčšiemu riziku následných nežiaducich reakcií opísaných nižšie a vyžaduje sa u nich osobitná pozornosť.

Patológia centrálného nervového systému

K dispozícii nie sú žiadne skúsenosti s používaním Abecmy u pacientov s postihnutím CNS myelómom alebo s inými už existujúcimi klinicky relevantnými patológiami CNS.

Alogénna transplantácia kmeňových buniek v minulosti

Neodporúča sa podávať Abecmu pacientom v priebehu 4 mesiacov po alogénnej transplantácii kmeňových buniek (SCT, stem cell transplant) z dôvodu možného rizika, že Abecma zhorší GVHD. Leukaferéza na výrobu Abecmy sa má vykonať minimálne 12 týždňov po alogénnej SCT.

Predchádzajúce ošetrovanie liečbou anti-BCMA

K dispozícii je obmedzené množstvo skúseností s Abecmou u pacientov v minulosti vystavených liečbe zamerané proti BCMA.

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s preliečením pacientov druhou dávkou Abecmy. Odpovede po opakovanej liečbe Abecmou neboli časté a mali kratšie trvanie v porovnaní s úvodnou liečbou. Navyše sa u opakovane liečených pacientov pozorovali úmrtia.

Syndróm uvoľňovania cytokínov

Po infúznom podaní Abecmy sa vyskytol syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS, cytokine release syndrome) vrátane fatálnych alebo život ohrozujúcich reakcií. Takmer u všetkých pacientov sa vyskytol určitý stupeň CRS. Medián času nástupu CRS bol 1 deň (rozsah: 1 až 12) (pozri časť 4.8).

Monitorovanie a liečba CRS

CRS je potrebné identifikovať na základe klinických prejavov. U pacientov sa majú vyšetriť a liečiť iné príčiny horúčky, hypoxie a hypotenzie. CRS sa hlásil v súvislosti s nálezmi hemofagocytovej lymfohistiocytózy/syndrómu aktivácie makrofágov (HLH, haemophagocytic lymphohistiocytosis/MAS, macrophage activation syndrome) a fyziológia syndrómov sa môže prekrývať. MAS je potenciálne život ohrozujúce ochorenie a u pacientov je potrebné dôkladne monitorovať výskyt MAS. Liečba MAS sa má vykonávať podľa smerníc zdravotníckeho zariadenia.

Pred infúznym podaním Abecmy musí byť na mieste k dispozícii jedna dávka tocilizumabu na pacienta pripravená na podanie. Liečebné centrum musí mať k dispozícii ďalšiu dávku tocilizumabu vždy do 8 hodín po podaní predchádzajúcej dávky. Vo výnimočnom prípade, keď tocilizumab nie je k dispozícii z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, musia byť pred infúziou k dispozícii vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu. Pacienti majú byť v kvalifikovanom liečebnom centre monitorovaní na prípadný výskyt prejavov a symptómov CRS počas prvých 10 dní po infúznom podaní Abecmy. Po prvých 10 dňoch po podaní infúzie má byť pacient monitorovaný podľa uváženia lekára. Pacienti majú byť poučení, aby minimálne 4 týždne po podaní infúzie zotrvali v blízkosti kvalifikovaného liečebného centra (do 2 hodín cesty) a kedykoľvek v prípade výskytu prejavov alebo symptómov CRS ihneď vyhľadali lekársku pomoc.

Pri prvom prejave CRS sa má začať liečba podpornou starostlivosťou, tocilizumabom alebo tocilizumabom a kortikosteroidmi, ako je uvedené v tabuľke 1. Abecma sa môže naďalej šíriť a pretrvávať po podaní tocilizumabu a kortikosteroidov (pozri časť 4.5).

Pacienti, u ktorých sa vyskytne CRS, musia byť dôkladne monitorovaní z dôvodu funkcie srdca a orgánov až do ustúpenia symptómov. V prípade závažného alebo život ohrozujúceho CRS sa má zväziť monitorovanie na jednotke intenzívnej starostlivosti a podporná liečba.

Ak existuje podozrenie na súbežnú neurologickú toxicitu počas CRS, liečte neurologickú toxicitu podľa odporúčaní v tabuľke 2 a z dvoch reakcií uvedených v tabuľke 1 a 2 použite tú intervenciu, ktorá je agresívnejšia.

U pacientov s refraktérnym CRS charakterizovaným pretrvávajúcou horúčkou, toxicitou v prípade koncového orgánu (napr. hypoxia, hypotenzia) a/alebo HLH/MAS bez zmiernenia stupňa do 12 hodín od intervencií prvej línie sa odporúča skoršie eskalovanie (t. j. vyššia dávka kortikosteroidov, alternatívne anticytokíny, anti-T-bunkové liečby) do 72 hodín po infúznom podaní Abecmy.

Tabuľka 1. Stupne CRS a odporúčania liečby

Stupeň CRS ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidy
<p>1. stupeň Symptómy si vyžadujú iba symptomatickú liečbu (napr. horúčka, nevoľnosť, únava, bolesť hlavy, myalgia, malátnosť).</p>	<p>V prípade nástupu po 72 hodinách alebo neskôr po podaní infúzie liečte symptomaticky. Ak je nástup kratší ako do 72 hodín po podaní infúzie a symptómy nie sú kontrolovateľné samotnou podpornou starostlivosťou, zvážte podanie tocilizumabu v i.v. dávke 8 mg/kg počas 1 hodiny (neprekračujte dávku 800 mg).</p>	<p>—</p>
<p>2. stupeň Symptómy si vyžadujú stredne závažný zásah a reagujú na tento zásah. Potreba kyslíka nižšia ako 40 % FiO₂ alebo hypotenzia reagujúca na tekutiny alebo nízku dávku jedného vazopresora alebo orgánová toxicita 2. stupňa.</p>	<p>Podajte tocilizumab v i.v. dávke 8 mg/kg počas 1 hodiny (neprekračujte dávku 800 mg).</p>	<p>Zvážte dexametazón v i.v. dávke 10 mg každých 12 až 24 hodín.</p>
<p>3. stupeň Symptómy si vyžadujú agresívny zásah a reagujú na tento zásah. Horúčka, potreba kyslíka vyššia ako alebo zodpovedajúca 40 % FiO₂ alebo hypotenzia vyžadujúca si vysokú dávku alebo opakované podávanie vazopresoru alebo orgánová toxicita 3. stupňa alebo transaminitída 4. stupňa.</p>	<p>Podajte tocilizumab v i.v. dávke 8 mg/kg počas 1 hodiny (neprekračujte dávku 800 mg).</p>	<p>Podávajte dexametazón (napr. 10 mg i.v. každých 12 hodín).</p>
<p>Pri 2. a 3. stupni: Ak nedôjde k zmierneniu do 24 hodín alebo ak dôjde k rýchlej progresii, zopakujte tocilizumab a zvýšte dávku a frekvenciu dexametazónu (20 mg i.v. každých 6 až 12 hodín). Ak nedôjde k zmierneniu do 24 hodín alebo ak pretrváva rýchla progresia, prejdite na metylprednizolón v dávke 2 mg/kg a potom v dávke 2 mg/kg rozdelenej na 4 podania počas dňa. Ak sa začnú podávať steroidy, pokračujte v podávaní steroidov minimálne v 3 dávkach, a znižujte počas maximálne 7 dní. Po 2 dávkach tocilizumabu zvážte alternatívne anticytokíny. Neprekračujte 3 dávky tocilizumabu za 24 hodín alebo celkovo 4 dávky.</p>		

Stupeň CRS ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidy
4. stupeň Život ohrozujúce symptómy. Potreba podpornej ventilácie, kontinuálna venovenózna hemodialýza (CVVHD) alebo orgánová toxicita 4. stupňa (okrem transaminítidy).	Podajte tocilizumab v i.v. dávke 8 mg/kg počas 1 hodiny (neprekračujte dávku 800 mg).	Podávajte 20 mg dexametazónu i.v. každých 6 hodín.
Pri 4. stupni: Po 2 dávkach tocilizumabu zvážte alternatívne anticytokíny. Neprekračujte 3 dávky tocilizumabu za 24 hodín alebo celkovo 4 dávky. Ak nedôjde k zmierneniu do 24 hodín, zvážte metylprednizolón (1 až 2 g, v prípade potreby zopakujte každých 24 hodín, podľa klinickej indikácie znižujte) alebo anti-T-bunkové liečby, ako je cyklofosfamid v dávke 1,5 g/m ² alebo iné.		

^a Lee a kol., 2014.

Neurologické nežiaduce reakcie

Po liečbe Abecmou sa vyskytli neurologické toxicity, ako je afázia a encefalopatia, ktoré môžu byť závažné alebo život ohrozujúce. Medián času nástupu prvej udalosti neurotoxicity bol 2 dni (rozsah: 1 až 10 dní). Neurologická toxicita sa môže vyskytnúť súbežne so CRS, po ustúpení CRS alebo bez výskytu CRS (pozri časť 4.8).

Monitorovanie a liečba neurologických toxicít

Pacienti majú byť v kvalifikovanom liečebnom centre monitorovaní na prípadný výskyt prejavov a symptómov neurologických toxicít počas prvých 10 dní po infúznom podaní Abecmy. Po prvých 10 dňoch po podaní infúzie má byť pacient monitorovaný podľa uváženia lekára. Pacientov je potrebné poučiť, aby minimálne 4 týždne po podaní infúzie zotrvali v blízkosti kvalifikovaného liečebného centra (do 2 hodín cesty) a kedykoľvek v prípade výskytu prejavov a symptómov neurologických toxicít ihneď vyhľadali lekársku pomoc.

Ak je podozrenie na neurologickú toxicitu, liečte podľa odporúčaní v tabuľke 2. Je potrebné vylúčiť iné príčiny neurologických symptómov. V prípade závažných alebo život ohrozujúcich neurologických toxicít sa má poskytnúť podporná liečba v rámci intenzívnej starostlivosti.

Ak je podozrenie na súbežný CRS počas reakcie neurologickej toxicity, má sa liečiť podľa odporúčaní v tabuľke 1, a z dvoch reakcií uvedených v tabuľke 1 a 2 sa má použiť intervencia, ktorá je agresívnejšia.

Tabuľka 2. Stupne neurologickej toxicity a odporúčania liečby

Stupeň neurologickej toxicity ^a	Kortikosteroidy a lieky proti záchvatom
<p>1. stupeň Mierna alebo asymptomatická.</p>	<p>Začnite podávať lieky proti záchvatom bez sedatívneho účinku (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov. Ak uplynulo 72 hodín alebo viac po podaní infúzie, pozorujte pacienta. Ak uplynulo menej ako 72 hodín po podaní infúzie a symptómy nie sú kontrolované samotnou podpornou starostlivosťou, zväzťte podávanie dexametazónu v i.v. dávke 10 mg/kg každých 12 až 24 hodín počas 2 až 3 dní.</p>
<p>2. stupeň Stredne závažná.</p>	<p>Začnite podávať lieky proti záchvatom bez sedatívneho účinku (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov. Začnite podávať dexametazónu v i.v. dávke 10 mg každých 12 hodín počas 2 až 3 dní alebo dlhšie pri pretrvávajúcich symptómoch. Zväzťte znižovanie dávky pri celkovej expozícii steroidu dlhšej ako 3 dni. Steroidy sa neodporúčajú pri ojedinelých bolestiach hlavy 2. stupňa. Ak nedôjde k zmierneniu po 24 hodinách alebo ak dôjde k zhoršeniu neurologickej toxicity, zväzťte dávku dexametazónu a/alebo frekvenciu podávania až na maximálne 20 mg i.v. každých 6 hodín.</p>
<p>3. stupeň Závažná alebo medicínsky významná, no nie bezprostredne život ohrozujúca; hospitalizácia alebo jej predĺženie; postihnutie.</p>	<p>Začnite podávať lieky proti záchvatom bez sedatívneho účinku (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov. Začnite podávať dexametazón v i.v. dávkach 10 až 20 mg každých 8 až 12 hodín. Steroidy sa neodporúčajú pri ojedinelých bolestiach hlavy 3. stupňa. Ak nedôjde k zmierneniu po 24 hodinách alebo ak dôjde k zhoršeniu neurologickej toxicity, zväzťte dávku metylprednizolónu (2 mg/kg nasycovacia dávka, po ktorej nasleduje dávka 2 mg/kg rozdelená na 4 podania počas dňa; znižujte v priebehu 7 dní). Pri podozrení na edém mozgu zväzťte hyperventiláciu a hyperosmolárnu liečbu. Podajte vysokú dávku metylprednizolónu (1 až 2 g, v prípade potreby zopakujte každých 24 hodín; znižujte podľa klinickej indikácie) a cyklofosfamid v dávke 1,5 g/m².</p>
<p>4. stupeň Život ohrozujúca.</p>	<p>Začnite podávať lieky proti záchvatom bez sedatívneho účinku (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov. Začnite podávať dexametazónu v i.v. dávke 20 mg každých 6 hodín. Ak nedôjde k zmierneniu po 24 hodinách alebo ak dôjde k zhoršeniu neurologickej toxicity, zväzťte dávku na vysokú dávku metylprednizolónu (1 až 2 g, v prípade potreby zopakujte každých 24 hodín; znižujte podľa klinickej indikácie). Zväzťte podanie cyklofosfamidu v dávke 1,5 g/m². Pri podozrení na edém mozgu zväzťte hyperventiláciu a hyperosmolárnu liečbu. Podajte vysokú dávku metylprednizolónu (1 až 2 g, v prípade potreby zopakujte každých 24 hodín; znižujte podľa klinickej indikácie) a cyklofosfamid v dávke 1,5 g/m².</p>

^a NCI CTCAE v. 4 – kritériá na určovanie závažnosti neurologických toxicít.

Dlhodobé cytopénie

U pacientov sa môžu prejavovať dlhodobé cytopénie počas niekoľkých týždňov po lymfodeplečnej chemoterapii a infúznom podaní Abecmy (pozri časť 4.8). Pred infúznym podaním Abecmy a po

podaní sa má monitorovať krvný obraz. Cytopénie sa majú liečiť myeloidným rastovým faktorom a podpornou transfúziou krvi podľa smerníc zdravotníckeho zariadenia.

Infekcie a febrilná neutropénia

Abecma sa nemá podávať pacientom s aktívnymi infekciami alebo zápalovými ochoreniami. Po podaní Abecmy sa u pacientov vyskytli závažné infekcie vrátane život ohrozujúcich alebo smrteľných infekcií (pozri časť 4.8). Pred infúznym podaním Abecmy a po jej podaní majú byť pacienti monitorovaní na prípadný výskyt prejavov a symptómov infekcie, a podľa toho ich treba liečiť. Profylaktické, preempatívne a/alebo terapeutické bakteriostatiká sa majú podávať v súlade so smernicami zdravotníckeho zariadenia.

Febrilná neutropénia sa pozorovala u pacientov po infúznom podaní Abecmy (pozri časť 4.8) a môže byť súbežná so CRS. V prípade výskytu febrilnej neutropénie sa má posúdiť infekcia a liečiť širokospektrálnymi antibiotikami, tekutinami a inou podpornou starostlivosťou podľa zdravotnej indikácie.

Reaktivácia vírusu

Po podaní Abecmy sa vyskytla infekcia vyvolaná cytomegalovírusom (CMV), ktorá spôsobila pneumóniu a úmrtie (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť monitorovaní a liečení na prípadný výskyt prejavov a symptómov infekcie vyvolanej CMV podľa klinických pokynov.

Reaktivácia HBV, v niektorých prípadoch vedúca k fulminantnej hepatitíde, zlyhaniu pečene a úmrtiu, sa môže vyskytnúť u pacientov liečených liekmi zacielenými proti plazmatickým bunkám (pozri časť 4.8).

Skríning zameraný na CMV, HBV, aktívnu infekciu HIV a aktívnu infekciu HCV sa musí vykonať pred odberom buniek na výrobu (pozri časť 4.2).

Hypogamaglobulinémia

U pacientov liečených Abecmou sa môže vyskytnúť aplázia plazmatických buniek a hypogamaglobulinémia (pozri časť 4.8). Po liečbe Abecmou sa majú monitorovať hladiny imunoglobulínu a majú sa liečiť podľa smerníc zdravotníckeho zariadenia vrátane preventívnych opatrení proti infekciám, profylaxie antibiotikami alebo antivirotikami a náhrady imunoglobulínu.

Sekundárne malignity

U pacientov liečených Abecmou sa môžu vyskytnúť sekundárne malignity. Pacienti majú byť po celý život monitorovaní na prípadný výskyt sekundárnych malignít. V prípade výskytu sekundárnej malignity T-buniek je potrebné kontaktovať spoločnosť a získať pokyny týkajúce sa odberu vzoriek pacienta na testovanie.

Reakcie z precitlivenosti

Pri infúznom podávaní Abecmy sa môžu vyskytnúť alergické reakcie. Závažné reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie môžu byť spôsobené dimetylsulfoxidom (DMSO), pomocnou látkou v Abecme. Pacienti, ktorí neboli v minulosti exponovaní DMSO, majú byť dôkladne monitorovaní. Pred začatím podávania infúzie, približne každých desať minút počas podávania infúzie a každú hodinu počas 3 hodín po podaní infúzie sa majú monitorovať vitálne funkcie (krvný tlak, tep srdca a saturácia kyslíka) a výskyt akýchkoľvek symptómov.

Interferencia so sérologickým testovaním

HIV a lentivírus používaný pri výrobe Abecmy majú obmedzené, krátke rozpätie identického genetického materiálu (RNA). Preto niektoré komerčné testy zamerané na nukleové kyseliny HIV môžu viesť k falošne pozitívnym výsledkom u pacientov, ktorí dostali Abecmu.

Darovanie krvi, orgánov, tkanív a buniek

Pacienti liečení Abecmou nesmú darovať krv, orgány, tkanivá alebo bunky na transplantáciu.

Dlhodobé následné sledovanie

Od pacientov sa očakáva, že sa zaradia do registra a že budú v rámci registra sledovaní s cieľom lepšie porozumieť dlhodobej bezpečnosti a účinnosti Abecmy.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje až 33 mmol (752 mg) sodíka v každej dávke, čo zodpovedá 37,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Tento liek obsahuje až 7 mmol (274 mg) draslíka v každej dávke. Musí sa vziať do úvahy u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom draslíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Súbežné podávanie látok, o ktorých je známe, že inhibujú funkciu T-buniek, sa oficiálne neskúmalo. Súbežné podávanie látok, o ktorých je známe, že stimulujú funkciu T-buniek, sa neskúmalo a ich účinky nie sú známe.

Tocilizumab a použitie kortikosteroidov

Niektorí pacienti potrebovali tocilizumab a/alebo kortikosteroid na liečbu CRS (pozri časť 4.8). Použitie tocilizumabu a/alebo steroidov na liečbu CRS bolo častejšie u pacientov s vyššou expanziou buniek.

Pacienti s CRS liečení tocilizumabom mali vyššie bunkové expanzie Abecmy podľa nameraného 1,4-násobne a 1,6-násobne vyššieho mediánu C_{\max} (N = 66) a $AUC_{0-28 \text{ dní}}$ (N = 65), v uvedenom poradí, v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali tocilizumab (N = 61 pri C_{\max} a N = 60 pri $AUC_{0-28 \text{ dní}}$). Podobne pacienti s CRS liečení kortikosteroidmi mali vyššie bunkové expanzie Abecmy podľa nameraného 1,7-násobne a 2,2-násobne vyššieho mediánu C_{\max} (N = 18) a $AUC_{0-28 \text{ dní}}$ (N = 18), v uvedenom poradí, v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali kortikosteroidy (N = 109 pri C_{\max} a N = 107 pri $AUC_{0-28 \text{ dní}}$).

Živé vakcíny

Bezpečnosť imunizácie živými vírusovými očkovacími látkami počas liečby Abecmou alebo po nej sa neskúmala. Vakcinácia živými vírusovými očkovacími látkami sa neodporúča počas minimálne 6 týždňov pred začatím lymfodeplečnej chemoterapie, počas liečby Abecmou a pred dosiahnutím imunitného zotavenia po liečbe Abecmou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Prípadná gravidita u žien vo fertilnom veku sa má preveriť tehotenským testom pred začatím liečby Abecmou.

Informácie o potrebe účinnej antikoncepcie u pacientov, ktorí postávajú lymfodeplečnú chemoterapiu, sú uvedené v informáciách o lieku fludarabínu a cyklofosfamidu.

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o expozícii, ktoré by poskytli odporúčanie týkajúce sa dĺžky používania antikoncepcie po liečbe Abecmou.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití idekabtagén-vikleucelu u gravidných žien. S Abecmou sa na zvieratách nevykonali žiadne reprodukčné štúdie ani štúdie vývinovej toxicity s cieľom zistiť, či idekabtagén-vikleucel môže poškodiť plod pri podávaní gravidným ženám (pozri časť 5.3).

Nie je známe, či idekabtagén-vikleucel môže prechádzať do plodu. Na základe mechanizmu účinku, ak transdukované bunky prechádzajú placentou, môžu spôsobiť u plodu toxicitu vrátane aplázie plazmatických buniek alebo hypogamaglobulinémie. Preto sa Abecma neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Gravidné ženy majú byť poučené o možných rizikách pre plod. Gravidita po liečbe Abecmou sa má prekonzultovať s ošetrovateľom lekárom.

Je potrebné zvážiť zhodnotenie hladín imunoglobulínu u novorodencov matiek liečených Abecmou.

Dojčenie

Nie je známe, či sa bunky idekabtagén-vikleucelu vylučujú do ľudského mlieka alebo či prechádzajú do dojčťa. Riziko u dojčťa nemôže byť vylúčené. Ženy, ktoré dojčia, majú byť poučené o potenciálnom riziku pre dojča.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku idekabtagén-vikleucelu na fertilitu. Účinky idekabtagén-vikleucelu na fertilitu mužov a žien sa v štúdiách na zvieratách nehodnotili.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Abecma môže mať veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Vzhľadom na možný výskyt neurologických nežiaducich reakcií vrátane zmeneného duševného stavu alebo záchvatov pri podávaní Abecmy sa pacienti, ktorí dostávajú Abecmu, majú vyhýbať vedeniu vozidiel alebo obsluhovaniu ťažkých alebo potenciálne nebezpečných strojov počas minimálne 8 týždňov po infúznom podaní Abecmy alebo do úpravy neurologických nežiaducich reakcií.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Údaje o bezpečnosti opísané v tejto časti uvádzajú expozíciu Abecme v štúdiách KarMMA a CRB-401, v ktorých Abecmu dostalo 184 pacientov s recidivovaným a refraktérnym mnohopočetným myelómom. Medián trvania ďalšieho sledovania bol 15,5 mesiaca. K najčastejším nežiaducim reakciám patrili neutropénia (91,3 %), CRS (81,0 %), anémia (70,7 %), trombocytopenia (66,8 %), infekcie – nešpecifikovaný patogén (53,8 %), leukopénia (48,4 %), únava (39,1 %), hnačka (36,4 %),

hypokaliémia (34,2 %), hypofosfatémia (32,6 %), nevoľnosť (32,6 %), lymfopénia (31,5 %), pyrexia (28,8 %), kašeľ (27,2 %), hypokalcémia (26,6 %), infekcie – vírusové (26,1 %), bolesť hlavy (23,9 %), hypomagneziémia (22,3 %), infekcia horných dýchacích ciest (21,7 %), artralgia (20,7 %), periférny edém (20,1 %), znížená chuť na jedlo (19,6 %), hypogamaglobulinémia (19,6 %) a febrilná neutropénia (16,3 %); k iným častým nežiaducim udalostiam vyskytujúcim sa s nižšou frekvenciou a považovaným za klinicky významné patrili pneumónia (10,3 %), tras (8,2 %), somnolencia (5,4 %), afázia (4,3 %), encefalopatia (4,3 %) a synkopa (4,3 %).

Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 70,1 % pacientov. K najčastejším závažným nežiaducim reakciám patrili CRS (17,4 %), pneumónia (7,1 %), febrilná neutropénia (6,0 %) a pyrexia (6,0 %); k iným závažným nežiaducim udalostiam vyskytujúcim sa s nižšou frekvenciou a považovaným za klinicky významné patrili neutropénia (4,3 %), sepsa (3,8 %), trombocytopenia (3,8 %), stav zmätenosti (2,2 %), dyspnoe (2,2 %), hypoxia (1,6 %), zmeny duševného stavu (1,6 %) a encefalopatia (1,6 %).

K najčastejším nežiaducim reakciám 3. alebo 4. stupňa patrili neutropénia (88,6 %), anémia (58,2 %), trombocytopenia (53,5 %), leukopénia (45,1 %), lymfopénia (30,4 %), infekcie – nešpecifikovaný patogén (17,9 %), hypofosfatémia (17,4 %), febrilná neutropénia (14,7 %), hypokalcémia (7,1 %), infekcia – vírusová (7,1 %), pneumónia (6,0 %), CRS (5,4 %), hypertenzia (5,4 %) a hyponatriémia (5,4 %).

Nežiaduce reakcie 3. alebo 4. stupňa sa častejšie pozorovali v priebehu začiatkových 8 týždňov po podaní infúzie (97,8 %) v porovnaní s 8 týždňami po podaní infúzie (60,8 %). K najčastejšie hláseným nežiaducim reakciám 3. alebo 4. stupňa v priebehu prvých 8 týždňov po podaní infúzie patrili neutropénia (87,0 %), anémia (56,0 %), trombocytopenia (48,4 %), leukopénia (44,0 %), lymfopénia (27,7 %) a hypofosfatémia (16,3 %).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 3 sa uvádza súhrn nežiaducich reakcií pozorovaných u 128 a 56 pacientov liečených Abecmou v rámci hladín cieľových dávok 150 až 450 x 10⁶ CAR-positívnych T-buniek (pozri tabuľku 4 v časti 5.1 ohľadom zodpovedajúceho rozmedzia dávky životaschopných CAR-positívnych T-buniek) v štúdiách KarMMa a CRB-401, v uvedenom poradí. Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie pozorované u pacientov liečených Abecmou

Trieda orgánového systému	Nežiaduca reakcia	Všetky stupne frekvencií
Infekcie a nákazy ^a	Infekcie – bakteriálne Infekcie – vírusové Infekcie – nešpecifikovaný patogén Infekcie – plesňové	Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia Leukopénia Trombocytopenia Febrilná neutropénia Lymfopénia Anémia Diseminovaná intravaskulárna koagulopatia	Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté Časté

Trieda orgánového systému	Nežiaduca reakcia	Všetky stupne frekvencií
Poruchy imunitného systému	Syndróm uvoľňovania cytokínov Hypogamaglobulinémia Hemofagocytová lymfocytóza*	Veľmi časté Veľmi časté Časté
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypofosfatémia Hypokaliémia Hyponatriémia Hypokalcémia Hypoalbuminémia Znížená chuť na jedlo Hypomagneziémia	Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté
Psychické poruchy	Delírium ^b Insomnia	Časté Časté
Poruchy nervového systému	Encefalopatia ^c Bolesť hlavy* Závrat ^d Záchvat Hemiparéza Afázia ^e Ataxia ^f Motorická dysfunkcia ^g Tras	Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Tachykardia* Fibrilácia predsieň*	Veľmi časté Časté
Poruchy ciev	Hypertenzia Hypotenzia ^h	Veľmi časté Veľmi časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe Kašeľ Pľúcny edém Hypoxia*	Veľmi časté Veľmi časté Časté Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Vracanie Hnačka Nevoľnosť Zápcha Gastrointestinálna hemorágia ⁱ	Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia Myalgia	Veľmi časté Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia* Únava ^j Asténia Edém ^k Zimnica*	Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté

Trieda orgánového systému	Nežiaduca reakcia	Všetky stupne frekvencií
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Veľmi časté
	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Veľmi časté
	Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi	Veľmi časté
	Zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu*	Časté

* Udalosť, ktorá sa hlásila ako prejav CRS.

^a Nežiaduce udalosti triedy orgánového systému Infekcie a nákazy sú zoskupené podľa typu patogénu.

^b Delírium zahŕňa delírium, dezorientáciu, halucináciu.

^c Encefalopatia zahŕňa amnéziu, bradyfréniu, poruchu kognitívnej funkcie, stav zmätenosti, poruchu pozornosti, dyskalkciu, dysgrafiú, encefalopatiu, letargiu, poruchu pamäti, zmeny duševného stavu, metabolickú encefalopatiu, somnolenciu, toxickú encefalopatiu.

^d K závratom patria závraty, presynkopa, synkopa, vertigo.

^e Afázia zahŕňa afáziu, dysartriú.

^f Ataxia zahŕňa ataxiu, poruchu chôdze.

^g Motorická dysfunkcia zahŕňa motorickú dysfunkciu, svalové kŕče, svalovú slabosť.

^h Hypotenzia zahŕňa hypotenziu, ortostatickú hypotenziu.

ⁱ Gastrointestinálna hemorágia zahŕňa gastrointestinálnu hemorágiu, hemoroidnú hemorágiu, melénu, krvácanie v ústach.

^j Únava zahŕňa únavu, malátnosť.

^k Edém zahŕňa edém, edém tváre, generalizovaný edém, periférny edém, periférny opuch.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm uvoľňovania cytokínov

Podľa súhrnu zo štúdií (KarMMA a CRB-401) sa CRS vyskytol u 81,0 % pacientov liečených Abecmou. 3. alebo vyšší stupeň CRS (Lee a kol., 2014) sa vyskytol u 5,4 % pacientov s fatálnym (5. stupňom) CRS hláseným u 0,5 % pacientov. Medián času do nástupu pri akomkoľvek stupni bol 1 deň (rozsah: 1 až 17) a medián trvania CRS bol 5 dní (rozsah: 1 až 63).

K najčastejším prejavom CRS patrili pyrexia (78,3 %), hypotenzia (32,1 %), tachykardia (25,5 %), zimnica (23,4 %), hypoxia (16,3 %), zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu (16,3 %), bolesť hlavy (14,7 %) a únava (10,9 %). K udalostiam 3. alebo vyššieho stupňa, ktoré možno pozorovať v súvislosti s CRS, patrili fibrilácia predsieni, syndróm kapilárneho úniku, hypotenzia, hypoxia a HLH/MAS.

Zo 184 pacientov dostalo 45,1 % pacientov tocilizumab, pričom 32,6 % dostalo jednu dávku a 12,5 % dostalo viac ako 1 dávku tocilizumabu na liečbu CRS. Celkovo v rámci hladín cieľovej dávky 15,8 % pacientov dostalo minimálne 1 dávku kortikosteroidov na liečbu CRS. Z 92 pacientov pri cieľovej dávke 450×10^6 CAR-pozitívnych T-buniek dostalo 54,3 % pacientov tocilizumab a 22,8 % dostalo minimálne 1 dávku kortikosteroidov na liečbu CRS. Pokyny týkajúce sa monitorovania a liečby, pozri časť 4.4.

Neurologické nežiaduce reakcie

Podľa súhrnu zo štúdií u 184 pacientov, nezávisle od prisúdenia neurotoxicity skúšajúcim, k najčastejším neurologickým alebo psychiatrickým nežiaducim reakciám patrili bolesť hlavy (28,8 %), závrat (15,2 %), stav zmätenosti (13,0 %), nespavosť (9,8 %), anxieta (8,2 %), tras (8,2 %) a somnolencia (6,5 %). K iným neurologickým nežiaducim reakciám vyskytujúcim sa s nižšou frekvenciou a považovaným za klinicky významné patrili afázia (4,3 %) a encefalopatia (4,3 %).

Neurotoxicita zistená skúšajúcimi, ktorá bola primárnou metódou hodnotenia neurotoxicity súvisiacej s CAR T-bunkami iba v štúdií KarMMA, sa vyskytla u 18,0 % zo 128 pacientov liečených Abecmou vrátane 3. stupňa u 3,1 % pacientov (bez udalostí 4. alebo 5. stupňa). Medián času do nástupu prvej udalosti bol 2 dni (rozsah: 1 až 10). Medián trvania bol 3 dni (rozsah: 1 až 26). Celkovo 7,8 % pacientov dostalo minimálne 1 dávku kortikosteroidu na liečbu neurotoxicity súvisiacej s CAR T-bunkami, zatiaľ čo pri cieľovej dávke 450×10^6 CAR-pozitívnych T-buniek dostalo 14,8 % pacientov minimálne 1 dávku kortikosteroidov. K najčastejším prejavom neurotoxicity zisteným

skúšajúcim patrili stav zmätenosti (9,4 %), encefalopatia (5,5 %), afázia (4,7 %), halucinácia (3,1 %) a zmeny duševného stavu (3,1 %). Pokyny týkajúce sa monitorovania a liečby, pozri časť 4.4.

Febrilná neutropénia a infekcie

Podľa súhrnu zo štúdií sa infekcie vyskytli u 71,2 % pacientov. Infekcie 3. alebo 4. stupňa sa vyskytli u 23,4 % pacientov. Infekcie 3. alebo 4. stupňa s nešpecifikovaným patogénom sa vyskytli u 17,9 %, vírusové infekcie u 7,1 %, bakteriálne infekcie u 3,8 % a plesňové infekcie u 0,5 % pacientov. Fatálne infekcie s nešpecifikovaným patogénom sa hlásili u 1,6 % pacientov a 0,5 % pacientov malo fatálnu plesňovú alebo vírusovú infekciu. Pokyny týkajúce sa monitorovania a liečby, pozri časť 4.4.

Febrilná neutropénia (3. alebo 4. stupňa) sa pozorovala u 14,7 % pacientov po infúznom podaní Abecmy. Febrilná neutropénia môže byť súbežná so CRS. Pokyny týkajúce sa monitorovania a liečby, pozri časť 4.4.

Dlhodobá cytopénia

U pacientov sa môžu prejavovať dlhodobé cytopénie po lymfodeplečnej chemoterapii a infúznom podaní Abecmy. Podľa súhrnu zo štúdií u 34,8 % zo 178 pacientov, ktorí mali neutropéniu 3. alebo 4. stupňa, a u 72,7 % zo 110 pacientov, ktorí mali trombocytopeniu 3. alebo 4. stupňa počas prvého mesiaca po infúznom podaní Abecmy, tieto reakcie neustúpili do posledného hodnotenia počas prvého mesiaca. U 62 pacientov s neutropéniou, ktorá neustúpila do 1. mesiaca, sa 82,3 % zotavilo z neutropénie 3. alebo 4. stupňa s mediánom času do zotavenia od infúzneho podania Abecmy 1,9 mesiacov. U 80 pacientov s trombocytopeniou, ktorá neustúpila do 1. mesiaca, sa 71,3 % zotavilo z trombocytopenie 3. alebo 4. stupňa s mediánom času do zotavenia 2,2 mesiacov. Pokyny týkajúce sa monitorovania a liečby, pozri časť 4.4.

Hypogamaglobulinémia

Podľa súhrnu zo štúdií sa hypogamaglobulinémia hlásila u 19,6 % pacientov liečených Abecmou s mediánom času do nástupu 100 dní (rozmedzie 15 až 326). Pokyny týkajúce sa monitorovania a liečby, pozri časť 4.4.

Imunogenicitá

Abecma má potenciál indukovať tvorbu protilátok proti CAR. V klinických štúdiách sa humorálna imunogenicitá Abecmy merala stanovením protilátok proti CAR v sére pred podaním a po podaní. Podľa súhrnu zo štúdií 4,3 % pacientov malo pozitívny výsledok testu na protilátky proti CAR pred podaním infúzie a protilátky proti CAR po podaní infúzie boli zistené u 50,5 % pacientov. Nie je k dispozícii žiaden dôkaz, že prítomnosť existujúcich protilátok proti CAR alebo protilátok po podaní infúzie ovplyvňuje bunkovú expanziu, bezpečnosť alebo účinnosť Abecmy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie **na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

K dispozícii sú obmedzené údaje o predávkovaní Abecmou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: zatiaľ nepridelená, ATC kód: zatiaľ nepridelený

Mechanizmus účinku

Abecma je liečba T-bunkami pozitívnymi na chimérický antigénový receptor (CAR) zacielenými proti antigénu zrenia B-buniek (BCMA, B-cell maturation antigen), ktorý sa exprimuje na povrchu normálnych a malígnych plazmatických buniek. CAR je zostavený z scFv anti-BCMA domény pre špecifickosť antigénu, transmembránovej domény, CD3-zeta T-bunkovej aktivačnej domény a kostimulačnej domény 4-1BB. Aktivácia Abecmy špecifickým antigénom vedie k proliferácii CAR-pozitívnych T-buniek, k sekrécii cytokínov a k následnému cytolytickému usmrcovaniu buniek exprimujúcich BCMA.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

KarMMA bola nezaslepená, multicentrická klinická štúdia s jednou skupinou, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť Abecmy u dospelých pacientov s recidivujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali minimálne 3 predchádzajúce liečby proti myelómu vrátane imunomodulátora, inhibítora proteazómu a protilátky proti CD38, a ktorí boli refraktérni na posledný liečebný režim. Pacienti s myelómom postihnutím CNS, s anamnézou iných terapií zameraných proti BCMA, alogénnej SCT alebo s predchádzajúcou génovou terapiou alebo s inou geneticky modifikovanou T-bunkovou terapiou boli vylúčení. Pacienti s ochoreniami CNS v anamnéze (ako sú záchvaty), s nedostatočnou funkciou pečene, obličiek, kostnej drene, srdca, pľúc alebo s prebiehajúcou liečbou imunosupresívami boli vylúčení.

Štúdia pozostávala z predbežnej liečby (skrining, leukaferéza a z preklenovacej liečby [v prípade potreby]); z liečby (lymfodeplečná chemoterapia a infúzne podanie Abecmy); a z obdobia po liečbe (prebiehajúceho) trvajúceho minimálne 24 mesiacov po infúznom podaní Abecmy alebo do zdokumentovanej progresie ochorenia, podľa toho, čo trvalo dlhšie. Obdobie lymfodeplečnej chemoterapie predstavovalo jeden 3-dňový cyklus podávania cyklofosfamidu (300 mg/m^2 vo forme i.v. infúzie denne počas 3 dní) a fludarabínu (30 mg/m^2 vo forme i.v. infúzie denne počas 3 dní) ktorý začína 5 dní pred cieľovým dátum infúzneho podania Abecmy. Pacienti boli hospitalizovaní počas 14 dní po infúznom podaní Abecmy s cieľom monitorovať a liečiť potenciálny CRS a neurotoxicitu.

Zo 140 zaradených pacientov (t.j. ktorí podstúpili leukaferézu) dostalo 128 pacientov infúziu Abecmy. Iba jednému zo 140 pacientov nebol liek podaný z dôvodu neúspešnej výroby. Jedenásť ďalších pacientov nebolo liečených Abecmou z dôvodu rozhodnutia lekára ($n = 3$), vylúčenia pacienta ($n = 4$), nežiaducich udalostí ($n = 1$), progresie ochorenia ($n = 1$) alebo úmrtia ($n = 2$) pred podaním Abecmy.

Medzi aferézou a lymfodepléciou bola povolená protinádorová liečba na kontrolu ochorenia (preklenie), posledná dávka sa podala minimálne 14 dní pred začatím lymfodeplečnej chemoterapie. Zo 128 pacientov liečených Abecmou väčšina pacientov (87,5 %) dostala protinádorovú liečbu na kontrolu ochorenia podľa uváženia skúšajúceho.

Cieľovými dávkami v klinickej štúdií bolo 150 , 300 alebo 450×10^6 CAR-pozitívnych T-buniek v podanej infúzii. Povolný rozsah dávok bol 150 až 540×10^6 CAR-pozitívnych T-buniek. Nižšie v tabuľke 4 sú uvedené cieľové hladiny dávky použité v klinickej štúdií na základe celkových CAR-pozitívnych T-buniek a zodpovedajúceho rozmedzia aktuálne podanej dávky definované ako životaschopné CAR-pozitívne T-bunky.

Tabuľka 4. Celková dávka CAR-pozitívnych T-buniek so zodpovedajúcim rozsahom dávky životaschopných CAR-pozitívnych T-buniek ($\times 10^6$)

Cieľová dávka podľa celkových CAR-pozitívnych T-buniek, vrátane životaschopných a neživotaschopných buniek ($\times 10^6$)	Životaschopné CAR pozitívne T-bunky ($\times 10^6$) (min, max)
150	133 až 181
300	254 až 299
450	307 až 485

V tabuľke 5 je uvedený súhrn východiskových charakteristík pacientov a ochorenia v zaradenej a liečenej populácii v štúdiu.

Tabuľka 5. Východiskové demografické údaje/charakteristiky ochorenia v štúdiovej populácii

Charakteristika	Zaradených celkovo (N = 140)	Liečených celkovo (N = 128)
Vek (roky)		
Medián (min., max.)	60,5 (33; 78)	60,5 (33; 78)
≥ 65 rokov, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 rokov, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Pohlavie, mužské, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Rasa, n (%)		
Ázijská	3 (2,1)	3 (2,3)
Černošská	8 (5,7)	6 (4,7)
Belošská	113 (80,7)	103 (80,5)
Stav výkonnosti podľa ECOG, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 ^a	3 (2,1)	3 (2,3)
Pacienti s extramedulárnym plazmocytómom, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Čas, ktorý uplynul od začiatku diagnózy (roky), medián (min., max.)	6 (1,0; 17,9)	6 (1,0; 17,9)
Transplantácia kmeňových buniek v minulosti, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Východiskové vysoké cytogenetické riziko^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Východiskové revidované ISS štádium (derivované)^d, n (%)		
I. štádium	14 (10,0)	14 (10,9)
II. štádium	97 (69,3)	90 (70,3)
III. štádium	26 (18,6)	21 (16,4)
Nie je známe	3 (2,1)	3 (2,3)
Počet predchádzajúcich terapií proti myelómu^e, medián (min., max.)	6 (3;17)	6 (3;16)
Trojito refraktérni^f, n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)

Charakteristika	Zaradených celkovo (N = 140)	Liečených celkovo (N = 128)
Klírens kreatinínu (ml/min), n (%)		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 až < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 až < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 až < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

max. = maximum; min. = minimum

^a Títo pacienti mali pri skríningu skóre podľa ECOG < 2, aby splnili podmienky, ale následne sa im zhoršilo na skóre podľa ECOG ≥ 2 vo východiskovom stave pred začatím LD chemoterapie.

^b Východisková cytogenetická abnormalita vychádzala z východiskovej cytogenetiky z centrálného laboratória, ak bola k dispozícii. Ak centrálné laboratórium nebolo k dispozícii alebo ak nebolo známe, použila sa cytogenetika pred skríningom.

^c Vysoké riziko definované ako delécia v chromozóme 17p (del[17p]), translokácia zahŕňajúca chromozómy 4 a 14 (t[4;14]) alebo translokácia zahŕňajúca chromozómy 14 a 16 (t[14;16]).

^d Revidované štádium podľa ISS bolo odvodené od východiskového štádia podľa ISS, cytogénnej abnormality a sérovej laktátdehydrogenázy.

^e Indukcia s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek alebo bez nej a s sdržiavacou liečbou alebo bez nej bola považovaná za jedinú liečbu.

^f Trojito refraktérni sú definovaní ako refraktérni proti imunomodulátoru, inhibítoru proteazómu a protilátke proti CD38.

Medián času od leukaferézy po dostupnosť lieku bol 32 dní (rozsah: 24 až 55 dní) a medián času od leukaferézy po podanie infúzie bol 40 dní (rozsah: 33 až 79 dní). Medián skutočnej dávky podanej v prípade všetkých cieľových dávok v klinickej štúdií bol $315,3 \times 10^6$ CAR-pozitívnych T-buniek (rozsah 150,5 až 518,4).

Účinnosť sa hodnotila na základe celkovej miery odpovede (ORR, overall response rate), miery kompletnej odpovede (CR, complete response) a dĺžky trvania odpovede (DOR, duration of response) na základe stanovenia nezávislým kontrolným výborom. Ďalšie koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali minimálne reziduálne ochorenia (MRD, minimal residual disease) použitím sekvenovania novej generácie (NGS, next-generation sequencing).

Výsledky účinnosti v prípade cieľových dávok v klinickej štúdií (150 až 450×10^6 CAR-pozitívnych T-buniek) sú uvedené v tabuľke 6. Medián následného sledovania bol u všetkých pacientov liečených Abecmou 19,9 mesiacov.

Tabuľka 6. Súhrn účinnosti v klinickej štúdií KarMMa

	Zaradení ^a (N = 140)	Liečená populácia Cieľová dávka Abecmy (CAR-pozitívne T-bunky)			
		150 x 10 ^{6b} (N = 4)	300 x 10 ⁶ (N = 70)	450 x 10 ⁶ (N = 54)	Celkovo 150 až 450 x 10 ⁶ (N = 128)
Celková miera odpovede (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
95 % CI ^c	59,4; 74,9	6,8; 93,2	56,4; 79,1	68,6; 90,7	65,8; 81,1
CR alebo lepšie, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
95 % CI ^c	22,4; 37,6	0,6; 80,6	18,4; 40,6	25,9; 53,1	24,7; 40,9
VGPR alebo lepšie, n(%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
95 % CI ^c	40,3; 56,9	6,8; 93,2	32,4; 56,7	50,6; 77,3	44,5; 61,8
MRD-negatívny stav^d a ≥ CR					
Na základe liečených pacientov	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
95% CI ^b	–	0,6; 80,6	14,8; 36,0	15,0; 39,7	17,8; 33,4
Čas do odpovede, n	94	2	48	44	94
Medián (mesiace)	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
Dĺžka trvania odpovede (PR alebo lepšie)^e, n	94	2	48	44	94
Medián (mesiace)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
95 % CI	8,0; 11,4	2,8; 28,8	5,4; 11,0	10,3; 17,0	8,0; 11,4

CAR = chimérický antigénový receptor; CI = interval spoľahlivosti; CR = complete response = kompletná odpoveď; MRD = minimal residual disease = minimálne reziduálne ochorenie; NE = nevypočítateľné; PR = partial response = parciálne odpoveď; sCR = stringent complete response = striktná kompletná odpoveď; VGPR = very good partial response = veľmi dobrá parciálne odpoveď.

^a Všetci pacienti, ktorí podstúpili leukaferézu.

^b Dávka 150 x 10⁶ CAR-pozitívnych T-buniek nepatrí do schváleného rozmedzia dávky.

^c Pri „Celkovo (liečenej populácii“ a „zaradenej populácii“): Waldov CI; pri jednotlivých cieľových dávkach: Clopperov-Pearsonov presný CI.

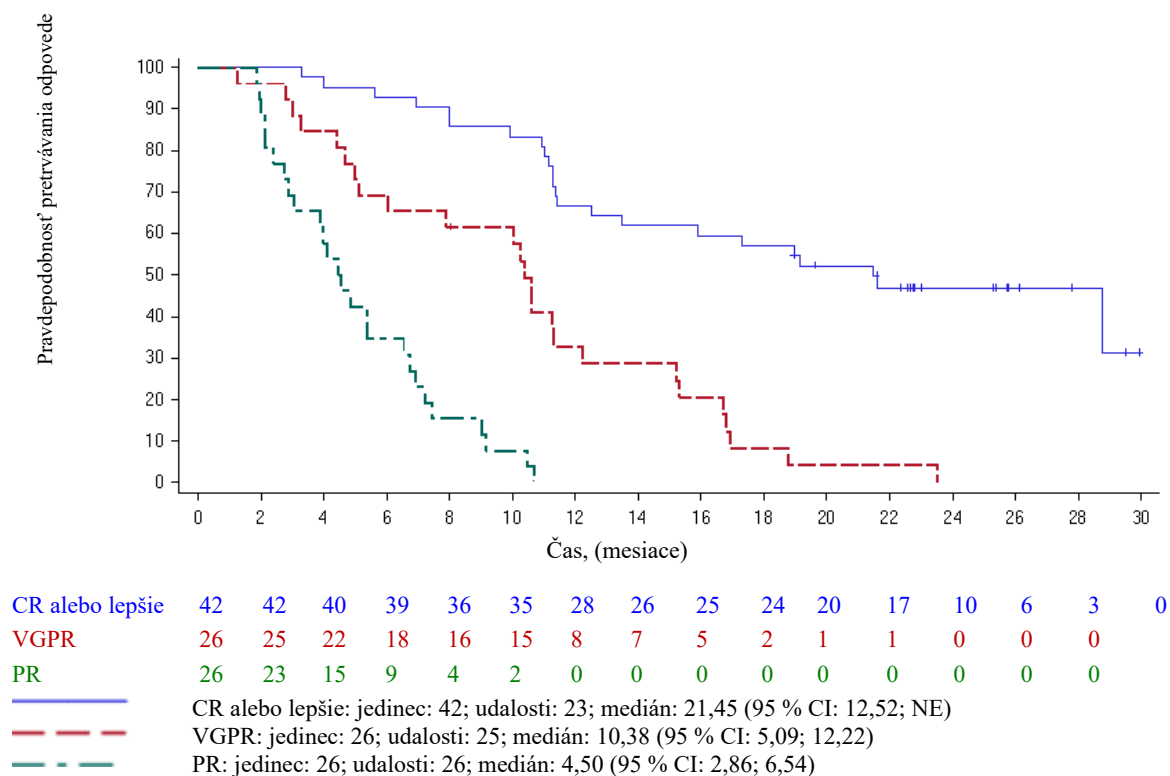
^d Na základe prahovej hodnoty 10⁻⁵ pomocou analýzy sekvenovania novej generácie. 95 % CI pre percento negativity MRD používa Clopperov-Pearsonov presný CI pre jednotlivé cieľové dávky, a rovnako pre liečenú populáciu.

^e Medián a 95 % CI sú založené na Kaplan-Meierovom prístupe.

Poznámka: Cieľová dávka je 450 x 10⁶ CAR-pozitívnych T-buniek v rozsahu 150 až 540 x 10⁶ CAR-pozitívnych T-buniek. Dávka 150 x 10⁶ CAR-pozitívnych T-buniek nepatrí do schváleného rozmedzia dávky.

Kaplan-Meierova krivka trvania odpovede podľa najlepšej celkovej odpovede je zobrazená na Obrázku 1.

Obrázok 1. Kaplan-Meierova krivka trvania odpovede na základe posúdenia odpovede nezávislým kontrolným výborom podľa kritérií IMWG – podľa najlepšej celkovej odpovede (populácia liečená Abecmou)



CI = interval spoľahlivosti; IMWG = medzinárodné zoskupenie International Myeloma Working Group; NE = nevypočítateľné. Dvaja pacienti s dávkou 150×10^6 CAR-pozitívnych T-buniek, ktorá nepatrí do schváleného rozmedzia dávok, sú tiež zahrnutí v Obrázku 1.

Špeciálne populácie

Starší pacienti

V klinickom skúšaní s Abecmou bolo 48 (34,3 %) pacientov v štúdií KarMMA vo veku od 65 rokov alebo starší a 5 (3,6 %) bolo vo veku od 75 rokov alebo starší (pozri tabuľku 5). Medzi týmito pacientmi a pacientmi mladšími ako 65 rokov sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti Abecmy.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Abecmou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe neoplaziem zrelých B-buniek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po infúznom podaní Abecmy sa CAR-pozitívne T-bunky proliferujú a podstupujú rýchlu multi-logarimickú expanziu, po ktorej nasleduje pomalší biexponenciálny pokles. Medián času maximálnej expanzie v periférnej krvi (T_{max}) nastal 11 dní po podaní infúzie.

Abecma môže pretrvávajúť v periférnej krvi až do 1 roka po podaní infúzie.

Hladiny transgénov Abecmy sa pozitívne spájali s objektívnou odpoveďou nádoru (parciálne odpoveď alebo lepšia). Medián hodnôt C_{max} u pacientov odpovedajúcich na liečbu (N = 93) bol približne 4,5-násobne vyšší v porovnaní s príslušnými hodnotami u pacientov neodpovedajúcich na liečbu (N = 34). Medián hodnôt $AUC_{0-28 \text{ dní}}$ u pacientov odpovedajúcich na liečbu (N = 93) bol približne 5,5-násobne vyšší v porovnaní s hodnotami u pacientov neodpovedajúcich na liečbu (N = 32).

Špeciálne populácie

Porucha funkcie obličiek a pečene

Neboli vykonané štúdie Abecmy zamerané na poruchy funkcie pečene a obličiek.

Vplyvy veku, telesnej hmotnosti, pohlavia alebo rasy

Vek (rozsah: 33 až 78 rokov) nemal žiadny vplyv na parametre expanzie Abecmy. Farmakokinetika Abecmy u pacientov mladších ako 18 rokov nebola hodnotená.

Pacienti s nižšou telesnou hmotnosťou mali vyššiu expanziu buniek. Vzhľadom na vysokú variabilitu vo farmakokinetickú expanziu buniek sa celkový vplyv telesnej hmotnosti na parametre expanzie Abecmy nepovažuje za klinicky významný.

Pohlavie nemalo žiadny vplyv na parametre expanzie Abecmy.

Rasa a etnická príslušnosť nemali žiadny významný vplyv na parametre expanzie Abecmy.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Abecma obsahuje upravené ľudské T-bunky, preto neexistujú žiadne reprezentatívne *in vitro* analýzy, *ex vivo* modely ani *in vivo* modely, ktoré by mohli presne vyjadrovať toxikologické charakteristiky lieku u ľudí. Z tohto dôvodu neboli vykonané typické toxikologické štúdie vykonávané pri vývoji liekov.

Neboli vykonané analýzy genotoxicity a štúdie zamerané na karcinogenitu.

Štúdie *in vitro* zamerané na expanziu u zdravých darcov a pacientov nepreukázali žiadne dôkazy transformácie a/alebo imortalizácie ani žiadnu preferenčnú integráciu problémových blízkych génov T-buniek Abecmy.

Vzhľadom na charakter tohto lieku sa nevykonali predklinické štúdie zamerané na fertilitu, reprodukciu a vývin.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

CryoStor CS10
chlorid sodný
glukónát sodný
octan sodný, trihydrát
chlorid draselný

chlorid horečnatý
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Abecma je stabilná 1 rok, ak sa uchováva v plynnej fáze tekutého dusíka (≤ -130 °C).

Každý vak sa musí infúzne podať do 1 hodiny od začatia rozmrazovania. Po rozmrazení sa objem lieku určený na infúzne podanie musí uchovávať pri izbovej teplote (20 – 25 °C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte a prepravujete v mraze v plynnej fáze tekutého dusíka (≤ -130 °C) a musí sa ponechať zmrazené, až kým je pacient pripravený na liečbu, čím sa zabezpečí, že na podanie pacientovi sú k dispozícii životaschopné autológne bunky. Po rozmrazení sa liek nesmie znova zmrazovať.

Podmienky na uchovávanie po rozmrazení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kryoprezervačný vak (vaky) z etylénvinylacetátu s uzavretou prídavnou hadičkou obsahujúci 10 – 30 ml (50 ml vak), 30 – 70 ml (250 ml vak) alebo 55 – 100 ml (500 ml vak) bunkovej disperzie.

Každý kryoprezervačný vak je samostatne balený v kovovej kazete.

Jedna individuálna terapeutická dávka sa skladá z jedného alebo viacerých infúzných vakov s rovnakou veľkosťou a objemom náplne.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Abecma sa má v rámci liečebného centra prepravovať v uzavretých, nerozbitných a nepriepustných nádobách.

Tento liek obsahuje geneticky modifikované ľudské krvinky. Zdravotnícki pracovníci musia pri zaobchádzaní s Abecmou dodržiavať príslušné opatrenia (použitie rukavíc a okuliarov), aby sa zabránilo prípadnému prenosu infekčných ochorení.

Príprava pred podávaním

Pred infúznym podaním Abecmy sa musí potvrdiť, či sa totožnosť pacienta zhoduje s identifikačnými údajmi pacienta uvedenými na kazete (kazetách), na infúznom vaku (infúzných vakoch) a na certifikáte RfIC Abecmy. Infúzny vak Abecmy sa nesmie vyberať z kazety, ak sa špecifické informácie pacienta uvedené na štítku nezhodujú s daným pacientom. V prípade akýchkoľvek nezrovnalostí medzi štítkami a identifikačnými údajmi pacienta sa musí okamžite kontaktovať príslušná spoločnosť.

Ak ste na liečbu dostali viac ako jeden infúzny vak, rozmrazujte ich po jednom. Načasovanie rozmrazenia Abecmy a podania infúzie sa majú skoordinať. Čas začatia podávania infúzie sa má potvrdiť vopred a upraviť podľa neho rozmrazenie, aby bola Abecma k dispozícii na infúzne podávanie, keď bude pacient pripravený.

Rozmrazovanie

- Pred rozmrazením vyberte infúzny vak Abecmy z kazety a skontrolujte, či infúzny vak nemá nejaké porušenia obalu, ako sú trhliny alebo praskliny. Ak sa zdá, že je infúzny vak poškodený alebo nie je tesný, infúzia sa nemá podať a vak sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi predpismi na zaobchádzanie s odpadovým materiálom z ľudských tkanív.
- Infúzny vak vložte do druhého sterilného vaku.
- Abecmu rozmrazujte približne pri teplote 37 °C v schválenom rozmrazovacom zariadení alebo vo vodnom kúpeli tak, aby v infúznom vaku nebol žiaden viditeľný ľad. Jemne premiešajte obsah vaku, aby sa rozptýlili zhluky bunkového materiálu. Ak zostanú viditeľné zhluky buniek, pokračujte v jemnom premiešavaní obsahu vaku. Malé zhluky bunkového materiálu sa musia rozptýliť jemným manuálnym premiešaním. Abecmu pred infúznym podávaním nepremývajte, neodstreďujte a/ani neresuspendujte v nových médiách.

Podávanie Abecmy

- Pred podaním infúzie prepláchnite hadičky infúznej súpravy 9 mg/ml (0,9 %) injekčným roztokom chloridu sodného.
- Abecmu podajte do 1 hodiny od začatia rozmrazovania rýchlosťou, ktorá umožňuje prietok samospádom.
- Po infúznom podaní celého obsahu infúzneho vaku prepláchnite hadičky 9 mg/ml (0,9 %) injekčným roztokom chloridu sodného s rovnakou rýchlosťou infúzie, aby sa zabezpečilo podanie celého lieku.
- Pri všetkých nasledujúcich infúzných vakoch pre daného pacienta postupujte rovnako.

Opatrenia vzťahujúce sa na likvidáciu lieku

S nepoužitým liekom a s každým materiálom, ktorý bol v kontakte s Abecmou (pevný a kvapalný odpad), sa má zaobchádzať ako s potenciálne infekčným odpadom a má sa zlikvidovať v súlade s miestnymi predpismi na zaobchádzanie s odpadovým materiálom z ľudských tkanív.

Náhodná expozícia

V prípade náhodnej expozície Abecmy sa majú dodržiavať miestne predpisy na zaobchádzanie s materiálom z ľudských tkanív. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli byť potenciálne v kontakte s Abecmou, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1539/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. Augusta 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Celgene Corporation
Building S12
556 Morris Avenue
Summit, NJ 07901
Spojené štáty americké

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (Risk management plan, RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Kľúčové prvky:

Dostupnosť tocilizumabu a kvalifikované pracovisko s programom kontrolovanej distribúcie

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby nemocnice a ich pridružené centrá, ktoré vydávajú Abecmu, boli kvalifikované v súlade so schváleným programom kontrolovanej distribúcie tým, že:

- zabezpečia namiesto okamžitého sprístupnenia jednej dávky tocilizumabu pre pacienta pred infúziou Abecmy. Liečebné centrum musí mať k dispozícii ďalšiu dávku tocilizumabu vždy do 8 hodín od podania predchádzajúcej dávky. Vo výnimočných prípadoch, keď tocilizumab nie je dostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, je potrebné zabezpečiť, aby boli na mieste dostupné vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu.
- zdravotnícki pracovníci (HCP) zapojení do liečby pacienta budú mať absolvovaný vzdelávací program.

Vzdelávací program

Pred uvedením Abecmy na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii musí dohodnúť na obsahu a forme vzdelávacích materiálov s národnou kompetentnou autoritou.

Vzdelávací program pre zdravotníckych pracovníkov

Všetci zdravotnícki pracovníci, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať, vydávať a podávať Abecmu, dostanú príručku zdravotníckeho pracovníka, ktorá bude obsahovať informácie týkajúce sa nasledovného:

- identifikácia CRS a závažných neurologických nežiaducich reakcií
- liečba CRS a závažných neurologických nežiaducich reakcií
- adekvátne monitorovanie CRS a závažných neurologických reakcií
- poskytovanie všetkých relevantných informácií pacientom
- zabezpečenie namiesto okamžitého sprístupnenia jednej dávky tocilizumabu pre pacienta pred infúziou Abecmy. Liečebné centrum musí mať k dispozícii ďalšiu dávku tocilizumabu vždy do 8 hodín po podaní predchádzajúcej dávky. Vo výnimočných prípadoch, keď tocilizumab nie je dostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej liekovej agentúry, zabezpečte, aby boli na mieste dostupné vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS.
- kontaktné údaje na testovanie vzoriek nádoru po rozvoji sekundárnej malignity T bunkového pôvodu.
- dlhodobá pokračovacia štúdia bezpečnosti a účinnosti a prečo je dôležité k nej prispievať
- uistenie, že nežiaduce reakcie sú vhodne a presne hlásené
- uistenie, že sú poskytnuté detailné inštrukcie o procedúre rozmrazovania

Vzdelávací program pre pacientov

Všetci pacienti, ktorým bude podaná Abecma, dostanú Kartú pacienta s nasledovnými dôležitými informáciami:

- riziká vzniku CRS a závažných neurologických nežiaducich reakcií súvisiacich s Abecmou
- potreba okamžite hlásiť príznaky podozrenia na CRS a NT svojmu ošetrovateľskému lekárovi
- potreba zdržiavať sa v blízkosti strediska, v ktorom bola podaná Abecma, počas minimálne 4 týždňov po infúznom podaní Abecmy
- potreba stále nosiť so sebou Kartú pacienta
- pripomienka pre pacientov, aby ukazovali Kartú pacienta všetkým zdravotníckym pracovníkom aj v stave núdze a informácia pre zdravotníckych pracovníkov, že pacient užíva Abecmu
- polia na vyplnenie kontaktných údajov predpisujúceho lekára a číslo šarže

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Na ďalšiu charakterizáciu dlhodobej účinnosti a bezpečnosti Abecmy u dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorým boli podané minimálne tri predchádzajúce terapie vrátane imunomodulačnej látky, inhibítora proteazómu a protilátky proti CD38 a pri poslednej liečbe sa u nich potvrdila progresia ochorenia, má držiteľ rozhodnutia o registrácii viesť prospektívnu štúdiu založenú na údajoch z registra podľa schváleného protokolu a predložiť jej výsledky.	Priebežné správy budú podané v súlade s RMP. Záverečná správa: 1. štvrtrok 2043

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a ods. nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti Abecmy u pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali minimálne tri predchádzajúce terapie, má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť výsledky z 3. fáze štúdie KarMMa-3 (MM-003), porovnávajúcej účinnosť a bezpečnosť Abecmy proti štandardným režimom u jedincov s recidivujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom	Január 2024

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL (KAZETA)

1. NÁZOV LIEKU

Abecma 260 – 500 x 10⁶ bunková infúzna disperzia
idekabtagén-vikleucel (CAR+ životaschopné T-bunky)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Autológne ľudské T-bunky geneticky modifikované *ex vivo* lentivírusovým vektorom kódujúcim chimérický antigénový receptor (CAR), ktorý rozpoznáva BCMA.
Obsahuje 260 – 500 x 10⁶ CAR+ životaschopných T-buniek.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: CryoStor CS10, chlorid sodný, glukonát sodný, octan sodný, trihydrát, chlorid draselný, chlorid horečnatý, voda na injekcie. Ďalšie informácie, pozri v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia
10 – 30 ml vo vaku
30 – 70 ml vo vaku
55 – 100 ml vo vaku

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Neožarujte.
Intravenózne použitie.
Jemne premiešavajte obsah vaku počas rozmrazovania.
NEpoužívajte leukodeplečný filter.
STOP, potvrďte ID pacienta.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Iba na autológne použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v mraze v plynnej fáze tekutého dusíka (≤ -130 °C).
Liek rozmrazte tesne pred jeho použitím.
Opakovane nezmrazujte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje geneticky modifikované ľudské krvinky.
Nepoužitý liek alebo odpadový materiál sa musí zlikvidovať v súlade s miestnymi predpismi na zaobchádzanie s odpadovým materiálom z ľudských tkanív.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1539/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

SEC:

Meno:

Priezvisko:

Dátum narodenia pacienta:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lot:

ID vaku:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

INFÚZNY VAK

1. NÁZOV LIEKU

Abecma 260 – 500 x 10⁶ bunková infúzna disperzia
idekabtagén-vikleucel (CAR+ životaschopné T-bunky)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Autológne ľudské T-bunky geneticky modifikované *ex vivo* lentivírusovým vektorom kódujúcim chimérický antigénový receptor (CAR), ktorý rozpoznáva BCMA.
Obsahuje 260 – 500 x 10⁶ CAR+ životaschopných T-buniek

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: CryoStor CS10, chlorid sodný, glukonát sodný, octan sodný, trihydrát, chlorid draselný, chlorid horečnatý, voda na injekcie. Ďalšie informácie, pozri v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia
10 – 30 ml vo vaku
30 – 70 ml vo vaku
55 – 100 ml vo vaku

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Neožarujte.
Intravenózne použitie.
Jemne premiešavajte obsah vaku počas rozmrazovania.
NEpoužívajte leukodeplečný filter.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Iba na autológne použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v mraze v plynnej fáze tekutého dusíka (≤ -130 °C).
Liek rozmrazujte tesne pred jeho použitím.
Opakovane nezmrazujte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje geneticky modifikované ľudské krvinky.
Nepoužitý liek alebo odpadový materiál sa musí zlikvidovať v súlade s miestnymi predpismi na zaobchádzanie s odpadovým materiálom z ľudských tkanív.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1539/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Meno:
Priezvisko:
Dátum narodenia pacienta:
Aph ID/DIN:
JOIN:
Lot:
ID vaku:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA CERTIFIKÁTE O UVOLENENÍ INFÚZIE (RfIC)
VLOŽENOM DO KAŽDEJ ZÁSIELKY PRE JEDNOTLIVÉHO PACIENTA**

1. NÁZOV LIEKU

Abecma 260 – 500 x 10⁶ bunková infúzna disperzia
idekabtagén-vikleucel (CAR+ životaschopné T-bunky)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Autológne ľudské T-bunky geneticky modifikované *ex vivo* lentivírusovým vektorom kódujúcim chimérický antigénový receptor (CAR), ktorý rozpoznáva BCMA.

**3. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
A DÁVKY LIEKU**

Identifikácia (ID) vaku na podanie	Aktuálny objem náplne (ml)*	Počet CAR+ životaschopných T-buniek vo vaku
ID vaku:		
ID vaku: <input type="checkbox"/> N/A		
ID vaku: <input type="checkbox"/> N/A		
ID vaku: <input type="checkbox"/> N/A		
ID vaku: <input type="checkbox"/> N/A		
ID vaku: <input type="checkbox"/> N/A		
ID vaku: <input type="checkbox"/> N/A		
ID vaku: <input type="checkbox"/> N/A		
Celkový počet vakov na podanie	Celkový objem dávky	Dávka (celkový počet CAR+ životaschopných T-buniek)

*Aktuálny objem je objem lieku naplnený v každom vaku a nemusí byť rovnaký ako je cieľový objem uvedený na štítku vaku s liekom.

4. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

5. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

TENTO DOKUMENT MAJTE K DISPOZÍCII V ČASE PRÍPRAVY NA PODANIE ABECMY.

Iba na autológne použitie.

6. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neaplikovateľné

7. DÁTUM EXSPIRÁCIE A INÉ INFORMÁCIE O ŠARŽI

Informácie o lieku a dávke

Vyrobené:	
Dátum výroby:	
Dátum expirácie:	
Percento životaschopnosti buniek	

8. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje geneticky modifikované ľudské krvinky.
Nepoužitý liek alebo odpadový materiál sa musí zlikvidovať v súlade s miestnymi predpismi na zaobchádzanie s odpadovým materiálom z ľudských tkanív.

9. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Informácie o pacientovi

Meno:		Priezvisko:	
Dátum narodenia:		Číslo šarže:	
JOIN:		Krajina:	
APH ID/DIN:			
SEC:			

10. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

11. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1539/001

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Abecma 260 - 500 x 10⁶ bunková infúzna disperzia idekabtagén-vikleucel (CAR+ životaschopné T bunky)

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám poskytne Kartu pacienta. Pozorne si ju prečítajte a dodržiavajte pokyny, ktoré sú v nej uvedené.
- Ak navštívite lekára alebo zdravotnú sestru alebo idete do nemocnice, vždy im ukážte Kartú pacienta.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Abecma a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Abecmu
3. Ako sa Abecma podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Abecmu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Abecma a na čo sa používa

Čo je Abecma

Abecma je druh lieku nazývaný „geneticky modifikovaná bunková liečba“. Liečivo v lieku je idekabtagén-vikleucel, ktorý je vyrobený z vašich vlastných bielych krviniek, nazývaných T-bunky.

Na čo sa Abecma používa

Abecma sa používa na liečbu dospelých s mnohopočetným myelómom, čo je rakovina kostnej drene. Podáva sa vtedy, keď predchádzajúca liečba rakoviny neúčinkovala alebo sa rakovina vrátila.

Ako účinkuje Abecma

Biele krvinky sa odoberú z vašej krvi a sú geneticky modifikované tak, že sa môžu zamerať na myelómové bunky v tele.

Keď vám Abecmu podajú infúziou späť do tela, modifikované biele krvinky zničia myelómové bunky.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Abecmu

Abecmu vám nemajú podať,

- ak ste alergický na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak sa domnievate, že máte alergiu, poraďte sa so svojím lekárom.
- ak ste alergický na ktorúkoľvek zo zložiek liekov, ktoré vám budú podávať v rámci lymfodeplečnej chemoterapie, ktorá sa používa na pripravujúceho telo na liečbu Abecmou.

Upozornenia a opatrenia

Pred podaním Abecmy máte povedať svojmu lekárovi,

- ak máte akékoľvek ťažkosti s pľúcami alebo so srdcom.
- ak máte nízky krvný tlak.
- ak ste podstúpili transplantáciu kmeňových buniek počas uplynulých 4 mesiacov.
- ak máte prejavy alebo príznaky odmietnutia štepu hostiteľom. Stáva sa to, keď transplantované bunky napádajú telo a spôsobujú príznaky, ako sú vyrážka, nevoľnosť, vracanie, hnačka a prítomnosť krvi v stolici.
- ak máte infekciu. Infekcia sa bude liečiť predtým, ako vám podajú Abecmu.
- ak spozorujete zhoršenie symptómov rakoviny. Pri myelóme k nim môže patriť horúčka, pocit slabosti, bolesť kostí, neobjasnené chudnutie.
- ak máte infekciu vyvolanú cytomegalovírusom (CMV), vírusom hepatitídy B alebo C alebo vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV).
- ak vás počas uplynulých 6 týždňov očkovali alebo ak vás majú očkovať v najbližších mesiacoch.

Ak sa vás týka niektorá z vyššie uvedených možností (alebo si nie ste istý), predtým, ako vám podajú Abecmu sa pozozprávajte so svojim lekárom.

Testy a kontroly

Pred podaním Abecmy vám váš lekár:

- Skontroluje pľúca, srdce a krvný tlak.
- Skontroluje, či nemáte príznaky infekcie; akákoľvek infekcia sa bude pred podaním Abecmy liečiť.
- Skontroluje, či sa vám nezhoršuje rakovina.
- Skontroluje, či nemáte infekciu vyvolanú CMV, vírusom hepatitídy B, hepatitídy C alebo HIV.

Po podaní Abecmy

- Existujú závažné vedľajšie účinky, o ktorých musíte ihneď povedať svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, a pre ktoré vám budú musieť okamžite poskytnúť lekársku pomoc. Pozri časť 4 „Závažné vedľajšie účinky“.
- Váš lekár vám bude pravidelne kontrolovať krvný obraz, pretože počet krviniek sa môže znížiť.
- Zdržujte sa v blízkosti liečebného centra, v ktorom vám podali Abecmu, počas minimálne 4 týždňov. Pozri časti 3 a 4.
- Nedarujte krv, orgány, tkanivá ani bunky na transplantáciu.

Deti a dospelí

Abecma sa nesmie podávať deťom a dospelým mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Abecma

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém

Pred podaním Abecmy povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak užívate akékoľvek lieky, ktoré oslabujú váš imunitný systém, ako sú kortikosteroidy.

Je to z toho dôvodu, že tieto lieky môžu ovplyvniť účinok Abecmy.

Informácie o liekoch, ktoré vám podajú pred podaním Abecmy, nájdete v časti 3.

Očkovania

Nesmú vám podávať určité očkovacie látky nazývané živé vakcíny:

- v priebehu 6 týždňov pred podaním krátko cyklu chemoterapie (nazývanej lymfodeplečná chemoterapia) na prípravu vášho tela na podanie Abecmy.
- počas liečby Abecmou.
- po liečbe, kým sa bude imunitný systém zotavovať.

Ak budete potrebovať akékoľvek očkovanie, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako vám budú podávať tento liek. Je to z toho dôvodu, že účinky Abecmy u tehotných alebo dojčiacich žien nie sú známe a Abecma môže poškodiť vaše nenarodené dieťa alebo dojča.

- Ak budete tehotná alebo ak si myslíte, že ste tehotná po liečbe Abecmy, ihneď sa poraďte so svojim lekárom.
- Pred začatím liečby absolvujete tehotenský test. Abecma sa môže podávať, iba ak výsledky preukážu, že nie ste tehotná.

Ak vám podávali Abecmu, tehotenstvo prekonzultujte so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nevedzte vozidlá, neobsluhujte stroje a nevykonávajte činnosti, pri ktorých sa vyžaduje pozornosť, počas minimálne 8 týždňov po liečbe alebo kým vám lekár nepovie, že ste sa úplne uzdravili. Abecma u vás môže vyvolať pocit ospalosti, zmätenosť či záchvaty (kŕče).

Abecma obsahuje sodík, draslík a dimetylsulfoxid (DMSO)

Tento liek obsahuje najviac 752 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej dávke. To sa rovná 37,6 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Tento liek obsahuje najviac 274 mg draslíka v dávke. Musí sa vziať do úvahy u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom draslíka.

Ak ste v minulosti neboli vystavený účinku DMSO, počas prvých minút infúzie vás majú dôkladne sledovať.

3. Ako sa Abecma podáva

Odber krvi na prípravu Abecmy z vašich bielych krviniek

- Váš lekár vám hadičkou (cez katéter) zavedenou do žily odoberie časť krvi. Určité biele krvinky sa oddelia od krvi a zvyšnú časť krvi vám vrátia späť do tela. Nazýva sa to „leukaferéza“ a môže trvať 3 až 6 hodín. Tento postup môže byť potrebné zopakovať.
- Potom sa biele krvinky zmrazia a odošlú sa na prípravu Abecmy.

Iné lieky, ktoré vám budú podávať pred podaním Abecmy

- Niekoľko dní pred podaním Abecmy absolvujete krátky cyklus chemoterapie. Týmto sa odstráni vaše existujúce biele krvinky.
- Krátko pred podaním Abecmy vám podajú paracetamol a antihistaminikum. Týmto sa zníži riziko výskytu reakcií na infúziu a horúčky.

Ako sa Abecma podáva

- Váš lekár skontroluje, či Abecmu vyrobili z vašej krvi, a to tak, že skontroluje, či sa identifikačné údaje pacienta uvedené na obale lieku zhodujú s vašimi údajmi.
- Abecma sa podáva ako infúzia nakvapkaním cez hadičku do žily.

Po podaní Abecmy

- Zdržiavajte sa v blízkosti liečebného centra, v ktorom vám podali Abecmu a to počas minimálne 4 týždňov.
- V liečebnom centre vás môžu každý deň pozorovať počas minimálne 10 dní, aby sa kontrolovalo, či liečba účinkuje a aby vám pomohli, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky. Pozri časti 2 a 4.
- Nedarujte krv, orgány, tkanivá ani bunky na transplantáciu.

Ak vynecháte návštevu

Čo najskôr zatelefonujte svojmu lekárovi alebo do liečebného centra a preobjednajte sa na iný termín.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak po podaní Abecmy spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov. Zvyčajne sa vyskytnú v prvých 8 týždňoch po podaní infúzie, ale môžu sa vyvinúť aj neskôr:

- horúčka, zimnica, ťažkosti s dýchaním, závrat alebo točenie hlavy, nevoľnosť, bolesť hlavy, rýchly tlkot srdca, nízky krvný tlak alebo únava - toto môžu byť príznaky syndrómu uvoľňovania cytokínov alebo v anglickej skratke CRS, závažného a potenciálne smrteľného stavu.
- zmätenosť, ťažkosti s pamäťou, ťažkosti s rečou alebo spomalená reč, ťažkosti s porozumením rečovému prejavu, strata rovnováhy alebo koordinácie, dezorientácia, znížená bdelosť (znížená vnímavosť) alebo nadmerná ospalivosť, strata vedomia, blúznenie, záchvaty (kŕče), tras alebo slabosť so stratou hybnosti na jednej strane tela.
- akékoľvek príznaky infekcie, ktoré môžu zahŕňať horúčku, zimnicu alebo triašku, kašeľ, dýchavičnosť, rýchle dýchanie a rýchly pulz.
- pocit veľkej únavy alebo slabosti alebo dýchavičnosť, čo môžu byť prejavy nízkych hladín červených krviniek (anémia).
- častejšie krvácanie alebo tvorba modrín bez príčiny vrátane krvácania z nosa alebo krvácania z úst alebo prítomnosti krvi v črevách, čo môže byť prejavom nízkeho počtu krvných doštičiek v krvi.

Ihneď to povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, pretože budete potrebovať urgentnú lekársku starostlivosť.

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Veľmi časté: môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb

- nedostatok energie
- vysoký krvný tlak
- znížená chuť do jedla
- zápcha
- opuch členkov, rúk, nôh a tváre
- bolesť kĺbov
- nízky počet bielych krviniek (neutrofilov, leukocytov a lymfocytov), čo môže u vás zvýšiť riziko vzniku infekcie
- infekcie vrátane zápalu pľúc alebo infekcie dýchacích ciest, úst, kože, močových ciest alebo krvi, ktoré môžu byť bakteriálne, vírusové alebo plesňové
- výsledky laboratórnych testov preukazujúce nízke hladiny protilátok nazývaných imunoglobulíny (hypogamaglobulinémia), ktoré sú dôležité pri ochrane pred infekciami
- výsledky laboratórnych testov preukazujúce znížené hladiny vápnika, sodíka, horčíka, draslíka, fosfátu alebo albumínu, čo môžu spôsobiť únavu, svalovú slabosť alebo kŕče alebo nepravidelný tep srdca
- výsledky laboratórnych testov preukazujúce zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (abnormálny výsledok pečeňového testu) alebo vyššiu hladinu proteínu (C-reaktívny proteín) v krvi, čo môže naznačovať zápal.

Časté: môžu postihnúť menej ako 1 z 10 osôb

- závažný zápal spôsobený aktivovaním imunitného systému, ktorý môže viesť k závažnému poškodeniu v tele
- ťažkosti so spánkom
- bolesť svalov
- abnormálne pohyby tela alebo nedostatočná koordinácia
- nerovnomerný alebo nepravidelný tep srdca
- tekutina v pľúcach
- nízka hladina kyslíka v krvi, ktorá môže spôsobiť dýchavičnosť, zmätenosť alebo ospalosť.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Abecmu

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale kazety a infúzneho vaku po EXP.

Uchovávajte a prepravujte v mraze v plynnej fáze tekutého dusíka (≤ -130 °C). Liek rozmrazte tesne pred jeho použitím. Opakovane nezmrazujte.

Nepoužívajte tento liek, ak je infúzny vak poškodený alebo nie je tesný.

Tento liek obsahuje geneticky modifikované ľudské krvinky. Pri manipulácii s nepoužitým liekom alebo odpadovým materiálom sa majú dodržiavať miestne predpisy na zaobchádzanie s odpadovým materiálom z ľudských tkanív.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Abecma obsahuje

- Liečivo je idekabtagén-vikleucel. Každý infúzny vak Abecmy obsahuje bunkovú disperziu idekabtagén-vikleucelu v koncentrácii závislej od šarže autológnych T-buniek geneticky modifikovaných tak, aby exprimovali chimérický antigénový receptor anti-BCMA CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek. Jeden alebo viacero infúzných vakov obsahuje celkovo 260 – 500 x 10⁶ CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek.
- Ďalšie zložky (pomocné látky) sú CryoStor CS10, chlorid sodný, glukónát sodný, octan sodný, trihydrát,, chlorid draselný, chlorid horečnatý, voda na injekcie. Pozri časť 2 „Abecma obsahuje sodík, draslík a DMSO.

Ako vyzerá Abecma a obsah balenia

Abecma je bezfarebná bunková infúzna disperzia, ktorá sa dodáva v jednom alebo vo viacerých infúzných vakoch jednotlivo balených v kovovej kazete. Každý vak obsahuje 10 ml až 100 ml bunkovej disperzie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pred podaním Abecmy je dôležité prečítať si celý obsah, ktorý opisuje priebeh procedúry.

Opatrenia, ktoré sa majú dodržiavať pred manipuláciou s liekom alebo jeho podaním.

- Abecma sa má v rámci liečebného centra prepravovať v uzavretých, nerozbitných a nepriepustných nádobách.
- Tento liek obsahuje ľudské krvinky. Zdravotnícki pracovníci musia pri zaobchádzaní s Abecmou dodržiavať príslušné opatrenia (použitie rukavíc a okuliarov), aby sa zabránilo prípadnému prenosu infekčných ochorení.

Príprava pred podávaním

- Pred infúziou Abecmy usí byť potvrdiť, či sa totožnosť pacienta zhoduje s identifikačnými údajmi pacienta uvedenými na kazete (kazetách), infúznom vaku (infúzných vakoch) a na certifikáte o uvoľnení infúzie (RfIC) Abecmy.
- Infúzny vak Abecmy sa nesmie vyberať z kazety, ak sa špecifické informácie pacienta uvedené na štítku nezhodujú s daným pacientom. V prípade akýchkoľvek nezrovnalostí medzi štítkami a identifikačnými údajmi pacienta, sa musí okamžite kontaktovať príslušná spoločnosť.
- Ak ste na liečbu dostali viac ako jeden infúzny vak, rozmrazujte ich po jednom. Načasovanie rozmrazenia Abecmy a podania infúzie sa majú skoordinať. Čas začatia podávania infúzie sa má potvrdiť vopred a upraviť podľa neho rozmrazenie, aby bola Abecma k dispozícii na infúzne podávanie, keď bude pacient pripravený.

Rozmrazovanie

- Vyberte infúzny vak Abecmy z kazety a pred rozmrazením skontrolujte, či infúzny vak nemá nejaké porušenia obalu, ako sú trhliny alebo praskliny. Ak sa zdá, že je infúzny vak poškodený alebo nie je tesný, infúzia sa nemá podať a vak sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi predpismi o zaobchádzaní s odpadovým materiálom z ľudských tkanív
- Infúzny vak vložte do druhého sterilného vaku.
- Abecmu rozmrazujte približne pri teplote 37 °C v schválenom rozmrazovacom zariadení alebo vo vodnom kúpeli tak, aby v infúznom vaku nebol žiaden viditeľný ľad. Jemne premiešajte obsah vaku, aby sa rozptýlili zhluky bunkového materiálu. Ak zostanú viditeľné zhluky buniek, pokračujte v jemnom premiešavaní obsahu vaku. Malé zhluky bunkového materiálu sa musia rozptýliť jemným manuálnym premiešaním. Abecmu pred infúznym podávaním nepremývajte, neodstreďujte a/ani neresuspendujte v nových médiách.

Podávanie Abecmy

- **NEPOUŽÍVAJTE** leukodeplečný filter.
- Intravenóznou infúziou Abecmy má podávať iba zdravotnícky pracovník, ktorý má skúsenosti s pacientmi s oslabeným imunitným systémom a ktorý je schopný liečiť anafylaxiu.
- Zabezpečte, aby boli pred podaním infúzie a počas obdobia zotavovania sa k dispozícii tocilizumab a vybavenie na naliehavé situácie. Vo výnimočných prípadoch, keď tocilizumab nie je dostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, zabezpečte, aby boli na mieste dostupné vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu.
- Na infúzne podávanie Abecmy sa môže použiť centrálny žilový prístup, ktorý sa odporúča v prípade pacientov s nedostatočným periférnym prístupom.
- Potvrďte, že sa totožnosť pacienta zhoduje s identifikačnými údajmi pacienta na infúznom vaku Abecmy.
- Pred podaním infúzie prepláchnite hadičky infúznej súpravy 9 mg/ml (0,9 %) injekčným roztokom chloridu sodného.
- Abecmu podajte do 1 hodiny od začatia rozmrazovania rýchlosťou, ktorú umožňujú prietok samospádom.
- Po infúznom podaní celého obsahu infúzneho vaku prepláchnite hadičky 9 mg/ml (0,9 %) injekčným roztokom chloridu sodného s rovnakou rýchlosťou infúzie, aby sa zabezpečilo podanie celého lieku.

- Pri všetkých nasledujúcich infúziách vakoch pre daného pacienta postupujte rovnako.

Likvidácia Abecmy

- Zaobchádzanie a likvidácia nepoužitého lieku či všetkého materiálu, ktoré prišli do kontaktu s Abecmou (pevný aj tekutý odpad) musí prebiehať ako v prípade potenciálneho infekčného odpadu v súlade s miestnymi predpismi o zaobchádzaní s odpadovým materiálom z ľudských tkanív.

Náhodná expozícia

- V prípade náhodnej expozície je nutné sa riadiť miestnymi predpismi o manipulácii s odpadom z ľudských tkanív. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli potenciálne prísť do kontaktu s Abecmou, musia byť dekontaminované vhodným dezinfekčným prostriedkom.