

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Abecma 260–500 x 10⁶ celic disperzija za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Zdravilo Abecma (idekabtagen viklevcel) je gensko spremenjena avtologna imunoterapija, ki jo sestavljajo človeške celice T, transducirane z lentivirusnim vektorjem (LVV), ki kodira himerni antigenski receptor (CAR - chimeric antigen receptor), ki prepozna antigen dozorevanja celic B (B-cell maturation antigen - BCMA).

2.2 Kakovostna in količinska sestava

Ena, za bolnika specifična, infuzijska vreča zdravila Abecma vsebuje disperzijo celic idekabtagega viklevcela v od serije odvisnih koncentracijah avtolognih celic T, gensko spremenjenih tako, da izražajo himerni antigenski receptor proti BCMA (CAR-pozitivne viabilne celice T). Končno zdravilo je pakirano v eni ali več infuzijskih vrečah, ki vsebujejo disperzijo 260 do 500 x 10⁶ CAR-pozitivnih viabilnih celic T.

Ena infuzijska vreča vsebuje 10-30 ml, 30-70 ml ali 55-100 ml disperzije za infundiranje.

Celična sestava in končno število celic se razlikujeta glede na serije za posameznega bolnika. Poleg celic T so lahko prisotne tudi naravne celice ubijalke (NK - natural killer). Kvantitativne informacije o številu CAR-pozitivnih viabilnih celic T na vrečo so navedene v dokumentaciji certifikata o sprostitvi zdravila za infuzijo (release for infusion certificate - RfIC), ki se nahaja v pokrovu vsebnika s tekočim dušikom, uporabljenim za prevoz zdravila.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 5 % dimetilsulfoksida (DMSO), do 752 mg natrija in do 274 mg kalija na odmere.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za infundiranje

Disperzija je brezbarvna.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Abecma je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z recidivnim in refraktarnim diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli vsaj tri predhodna zdravljenja, vključno z imunomodulacijskim zdravilom, zaviralcem proteasomov in protitelesi proti CD38, in imajo po zadnjem zdravljenju dokazano napredovanje bolezni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Abecma se lahko daje le v usposobljeni zdravstveni ustanovi.

Zdravljenje z zdravilom Abecma mora uvesti in nadzorovati zdravstveni delavec, ki ima izkušnje z zdravljenjem hematoloških malignih bolezni in je usposobljen za dajanje zdravila in obravnavo bolnikov, ki se zdravijo z zdravilom Abecma.

Pred infundiranjem zdravila Abecma mora biti za primer pojava sindroma sproščanja citokinov (CRS – Cytokine Release Syndrome) na voljo najmanj en odmerek tocilizumaba in oprema za nujne primere. Zdravstvena ustanova mora imeti dostop do dodatnega odmerka tocilizumaba v 8 urah od vsakega predhodnega odmerka. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi pomanjkanja, ki je navedeno v katalogu pomanjkanj Evropske agencije za zdravila, morajo biti pred infundiranjem namesto tocilizumaba na voljo ustrezni alternativni ukrepi za zdravljenje CRS.

Odmerjanje

Zdravilo Abecma je namenjeno samo za avtologno uporabo (glejte poglavje 4.4). Izdelava in sproščanje zdravila Abecma običajno trajata 4–5 tednov.

Zdravljenje sestavlja en odmerek za infundiranje, ki vsebuje disperzijo CAR-pozitivnih viabilnih celic T, v eni ali več infuzijskih vrečah. Ciljni odmerek je 420×10^6 CAR-pozitivnih viabilnih celic T, znotraj razpona od 260 do 500×10^6 CAR-pozitivnih viabilnih celic T. Za dodatne informacije o odmerku glejte priloženi certifikat o sprostitvi zdravila za infuzijo (RfIC).

Predpriprava na zdravljenje (limfodeplecijska kemoterapija)

Limfodeplecijsko kemoterapijo, ki jo sestavljata ciklofosamid 300 mg/m^2 intravensko (i.v.) in fludarabin 30 mg/m^2 i.v., je treba dajati 3 dni. Za informacije o prilagajanju odmerka pri okvarjenem delovanju ledvic glejte informacije za predpisovanje ciklofosamida in fludarabina.

Zdravilo Abecma je treba dati 2 dni po končani limfodeplecijski kemoterapiji, oz. do največ 9 dni po njej. Pred začetkom limfodeplecijske kemoterapije je treba potrditi razpoložljivost zdravila Abecma. Če pretečejo med zaključkom limfodeplecijske kemoterapije in infundiranjem več kot 4 tedni, mora bolnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Abecma znova prejeti limfodeplecijsko kemoterapijo.

Predhodno zdravljenje

Za zmanjšanje tveganja za pojav reakcij na infundiranje je treba bolniku pred infundiranjem dati paracetamol (od 500 do 1000 mg peroralno) in difenhidramin (12,5 mg i.v. ali od 25 do 50 mg peroralno) ali drug antihistaminik H_1 , približno 30 do 60 minut pred infundiranjem zdravila Abecma.

Izogibajte se profilaktični uporabi sistemskih kortikosteroidov, saj lahko to vpliva na delovanje zdravila Abecma. 72 ur pred začetkom limfodeplecijske kemoterapije in po infuziji zdravila Abecma se je treba izogibati terapevtskim odmerkom kortikosteroidov, razen za obvladovanje CRS, nevrološke toksičnosti in drugih nujnih, življenjsko nevarnih stanj (glejte poglavje 4.4).

Klinična ocena pred infundiranjem

Pri nekaterih skupinah bolnikov, pri katerih obstaja tveganje, je treba zdravljenje z zdravilom Abecma zamakniti (glejte poglavje 4.4).

Spremljanje po infundiranju

- Bolnike je treba prvih 10 dni po infundiranju v usposobljeni zdravstveni ustanovi spremljati glede znakov in simptomov CRS, nevroloških dogodkov in drugih toksičnosti.
- Po preteku prvih 10 dni po infundiranju je treba bolnika spremljati po presoji zdravnika.
- Bolnikom je treba svetovati, naj ostanejo v bližini (oddaljeni do 2 uri) usposobljene zdravstvene ustanove vsaj 4 tedne po infundiranju.

Posebne populacije

Bolniki z okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virusom hepatitisa B (HBV) in virusom hepatitisa C (HCV)

Kliničnih izkušenj pri bolnikih z aktivno okužbo s HIV, HBV ali HCV ni. Pred odvzemom celic za izdelavo zdravila je treba bolnike presejalno pregledati za HBV, aktivne okužbe s HIV in aktivne okužbe s HCV. Pri bolnikih z aktivno okužbo s HIV ali aktivno okužbo s HCV levkaferezni material za izdelavo zdravila Abecma ne bo sprejet (glejte poglavje 4.4).

Starejši

Pri bolnikih, starih več kot 65 let, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Abecma pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Abecma je samo za intravensko uporabo.

Dajanje zdravila

- NE uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.
- Zagotovite, da so pred infundiranjem in med obdobjem okrevanja na voljo tocilizumab ali druge ustrezne alternative, v izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi pomanjkanja, ki je navedeno v katalogu primanjkljajev Evropske agencije za zdravila, ter oprema za nujne primere.
- Za infundiranje zdravila Abecma se lahko uporablja centralni venski dostop; ta dostop je pri bolnikih s slabim perifernim dostopom priporočljiv.
- Potrdite, da se identiteta bolnika ujema z identifikacijsko oznako bolnika na infuzijski vreči zdravila Abecma.

Za navodila glede priprave, dajanja, nenamerne izpostavljenosti in odstranjevanja zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Upoštevati je treba kontraindikacije za limfodeplecijsko kemoterapijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Veljati morajo zahteve za sledljivost zdravil za napredno zdravljenje, pripravljenih iz celic. Za zagotavljanje sledljivosti je treba ime zdravila, številko serije zdravila in ime zdravljenega bolnika shranjevati 30 let po datumu izteka roka uporabnosti zdravila.

Razlogi za odložitev zdravljenja

Zaradi tveganj, povezanih z zdravljenjem z zdravilom Abecma, je treba infundiranje zamakniti za do 7 dni, če se pri bolniku pojavi katero koli od naslednjih stanj:

- nerazrešeni resni neželeni učinki (zlasti pljučni dogodki, srčni dogodki ali hipotenzija), vključno s tistimi po predhodnih kemoterapijah;
- aktivne okužbe ali vnetne bolezni (vključno s pljučnico, miokarditisom ali hepatitisom);
- aktivna bolezen presadka proti gostitelju (GVHD - graft-versus-host disease).

Avtologna uporaba

Zdravilo Abecma je namenjeno izključno za avtologno uporabo in ga ne smete v nobenih okoliščinah dajati drugim bolnikom. Pred infundiranjem je treba potrditi, da se identiteta bolnika ujema z identifikacijsko oznako bolnika na infuzijski vreči zdravila Abecma, kaseti in certifikatu o sprostitvi zdravila za infuzijo (RfIC). Zdravila Abecma ne smete infundirati, če se informacije o bolniku na nalepki infuzijske vreče ne ujemajo z bolnikom, ki mu je zdravilo namenjeno.

Sočasna bolezen

Bolniki z aktivno boleznijo osrednjega živčevja ali nezadostnim delovanjem ledvic, jeter, pljuč ali srca so verjetno bolj dovzetni za posledice spodaj opisanih neželenih učinkov in potrebujejo posebno pozornost.

Patologija osrednjega živčevja

Izkušenj z uporabo zdravila Abecma pri bolnikih s prizadetostjo osrednjega živčevja zaradi plazmocitoma ali drugih že obstoječih klinično pomembnih bolezni osrednjega živčevja ni.

Predhodna alogenska presaditev matičnih celic

Zaradi potencialnega tveganja, da bi zdravilo Abecma poslabšalo GVHD, ni priporočljivo, da bolniki prejmejo zdravilo Abecma v 4 mesecih po alogenski presaditvi matičnih celic. Levkaferezo za izdelavo zdravila Abecma je treba opraviti vsaj 12 tednov po alogenski presaditvi matičnih celic.

Predhodno zdravljenje s terapijo proti BCMA

Izkušenj z zdravljenjem bolnikov z zdravilom Abecma, ki so bili izpostavljeni predhodnemu zdravljenju proti BCMA, je malo.

Izkušenj z zdravljenjem bolnikov z drugim odmerkom zdravila Abecma je malo. Odzivi po ponovnem zdravljenju z zdravilom Abecma niso bili pogosti in so bili v primerjavi z začetnim zdravljenjem kratkotrajnejši. Poleg tega so pri ponovnem zdravljenju bolnikov zabeležili smrtne izide.

Sindrom sproščanja citokinov

Po infundiranju zdravila Abecma se je pojavil CRS, vključno s smrtnimi ali življenjsko nevarnimi reakcijami. Skoraj vsi bolniki so imeli določeno stopnjo CRS. Mediana časa do pojava CRS je bila 1 dan (razpon: od 1 do 12) (glejte poglavje 4.8).

Spremljanje in obravnava CRS

CRS je treba identificirati na podlagi klinične slike. Bolnike je treba oceniti in zdraviti druge vzroke zvišane telesne temperature, hipoksije in hipotenzije. Poročali so, da je CRS povezan z ugotovljeno hemofagocitno limfohistiocitozo/sindromom aktivacije makrofagov (HLH/MAS – Haemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome), fiziologija sindromov pa se lahko prekriva. MAS je potencialno življenjsko nevarno stanje, zato je treba pri bolnikih skrbno spremljati znake MAS. Zdravljenje MAS mora potekati skladno s smernicami ustanove.

Pred infundiranjem zdravila Abecma mora biti na lokaciji na voljo en odmerek tocilizumaba na bolnika. Zdravstvena ustanova mora imeti dostop do dodatnega odmerka tocilizumaba v 8 urah od vsakega predhodnega odmerka. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi pomanjkanja, ki je navedeno v katalogu primanjkljajev Evropske agencije za zdravila, morajo biti pred infundiranjem namesto tocilizumaba na voljo ustrezni alternativni ukrepi za zdravljenje CRS. Bolnike je treba prvih 10 dni po infundiranju zdravila Abecma v usposobljeni zdravstveni ustanovi spremljati glede znakov in simptomov CRS. Po preteku prvih 10 dni po infundiranju je treba bolnika spremljati po presoji zdravnika. Bolnikom je treba svetovati, naj ostanejo v bližini (oddaljeni do 2 uri) usposobljene zdravstvene ustanove vsaj 4 tedne po infundiranju in naj poiščejo takojšnjo zdravniško pomoč, če se kadar koli pojavijo znaki ali simptomi CRS.

Ob prvem znaku CRS je treba uvesti zdravljenje s podporno oskrbo, tocilizumabom ali tocilizumabom in kortikosteroidi, kot je navedeno v preglednici 1. Zdravilo Abecma se lahko po dajanju tocilizumaba in kortikosteroidov še naprej širi in je obstojno (glejte poglavje 4.5).

Bolnike, pri katerih se pojavi CRS, je treba skrbno spremljati delovanje srca in organov, dokler simptomi ne izzvenijo. Pri resnem ali življenjsko nevarnem CRS je treba razmisliti o spremljanju in podpornem zdravljenju na enoti za intenzivno nego.

Če med CRS obstaja sum na hkratno nevrološko toksičnost, se nevrološka toksičnost obravnava skladno s priporočili v preglednici 2, za reakciji, opredeljeni v preglednicah 1 in 2, pa se uporabi agresivnejšo intervencijo.

Zgodnja eskalacija (tj. večji odmerek kortikosteroida, druge anticitokinske učinkovine, zdravljenje s protitelesi proti celicam T) se priporoča pri bolnikih z refraktarnim CRS v 72 urah po infundiranju zdravila Abecma, za katerega so značilni vztrajajoča zvišana telesna temperatura, toksičnost za končne organe (npr. hipoksija, hipotenzija) in/ali HLH/MAS, ki se v 12 urah od intervencij prve linije ne izboljša.

Preglednica 1: Stopnje CRS in obravnava

Stopnja CRS ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidi
<p>1. stopnja Simptomi se zdravijo samo simptomatsko (npr. zvišana telesna temperatura, navzea, utrujenost, glavobol, mialgija, splošno slabo počutje).</p>	<p>Če se pojavijo 72 ali več ur po infundiranju, jih je treba zdraviti simptomatsko. Če se pojavijo manj kot 72 ur po infundiranju in simptomov ni mogoče nadzorovati samo s podporno oskrbo, razmislite o uporabi tocilizumaba 8 mg/kg i.v. z 1-urno infuzijo (ne več kot 800 mg).</p>	<p>—</p>
<p>2. stopnja Simptomi zahtevajo zmerno intervencijo in se nanjo odzivajo. Potreba po kisiku, manjša od 40 % FiO₂ ali hipotenzija, odzivna na tekočine ali majhen odmerek enega vazopresorja, ali toksičnost za organe 2. stopnje.</p>	<p>Dajte tocilizumab 8 mg/kg i.v. z 1-urnim infundiranjem (ne več kot 800 mg).</p>	<p>Razmislite o uporabi deksametazona 10 mg i.v. vsakih 12 do 24 ur.</p>
<p>3. stopnja Simptomi zahtevajo agresivno intervencijo in se nanjo odzivajo. Zvišana telesna temperatura, potreba po kisiku večja ali enaka 40 % FiO₂ ali hipotenzija, zaradi katere je potreben velik odmerek vazopresorja ali več vazopresorjev, ali toksičnost za organe 3. stopnje ali transaminitis 4. stopnje.</p>	<p>Dajte tocilizumab 8 mg/kg i.v. z 1-urnim infundiranjem (ne več kot 800 mg).</p>	<p>Dajte deksametazon (npr. 10 mg i.v. vsakih 12 ur).</p>
<p>Za 2. in 3. stopnjo: Če v 24 urah ni izboljšanja ali hitrega napredka, znova dajte tocilizumab ter povečajte odmerek in pogostnost deksametazona (20 mg i.v. vsakih 6 do 12 ur). Če v 24 urah ni izboljšanja ali nadaljnjega hitrega napredka, preklopite na metilprednizolon v odmerku 2 mg/kg, nato sledi 2 mg/kg, razdeljen na 4 odmerke na dan. Če se začne zdravljenje s steroidi, uporabite še najmanj 3 odmerke steroidov, nato pa odmerek postopno zmanjšujte največ 7 dni. Po 2 odmerkih tocilizumaba razmislite o uporabi drugih anticitokinskih učinkovin. Ne presežite 3 odmerkov tocilizumaba v 24 urah ali skupaj 4 odmerkov.</p>		

Stopnja CRS ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidi
4 stopnja Življenjsko nevarni simptomi. Potrebna podpora z ventilatorjem, kontinuirana veno-venska hemodializa (CVVHD – Continuous Venovenous Hemodialysis) ali toksičnost za organe 4. stopnje (razen transaminitis).	Dajte tocilizumab 8 mg/kg i.v. z 1-urnim infundiranjem (ne več kot 800 mg).	Dajte deksametazon 20 mg i.v. vsakih 6 ur.
Za 4. stopnjo: Po 2 odmerkih tocilizumaba razmislite o uporabi drugih anticitokinskih učinkovin. Ne presežite 3 odmerkov tocilizumaba v 24 urah ali skupaj 4 odmerkov. Če v 24 urah ne pride do izboljšanja, razmislite o metilprednizolonu (1 do 2 g, po potrebi ponovite vsakih 24 ur; zmanjšujte glede na klinično indikacijo) ali zdravljenju s protitelesi proti celicam T, kot je ciklofosamid 1,5 g/m ² , ali drugi terapiji.		

^a Lee et al, 2014.

Nevrološki neželeni učinki

Po zdravljenju z zdravilom Abecma so se pojavile nevrološke toksičnosti, kot sta afazija in encefalopatija, ki so lahko resne ali življenjsko nevarne. Mediana časa do pojava prvega dogodka nevrotoksičnosti je bila 2 dni (razpon: od 1 do 10 dni). Nevrološka toksičnost se lahko pojavi sočasno s CRS, po razrešitvi CRS ali v odsotnosti CRS (glejte poglavje 4.8).

Spremljanje in obvladovanje nevroloških toksičnosti

Bolnike je treba prvih 10 dni po infundiranju zdravila Abecma v usposobljeni zdravstveni ustanovi spremljati glede znakov in simptomov nevroloških toksičnosti. Po preteku prvih 10 dni po infundiranju je treba bolnika spremljati po presoji zdravnika. Bolnikom je treba svetovati, naj ostanejo v bližini (oddaljeni do 2 uri) usposobljene zdravstvene ustanove vsaj 4 tedne po infundiranju in naj poiščejo takojšnjo zdravniško pomoč, če se kadar koli pojavijo znaki ali simptomi nevrološke toksičnosti.

Če obstaja sum na nevrološko toksičnost, ravnajte skladno s priporočili v preglednici 2. Izključiti je treba druge vzroke za nevrološke simptome. Za hudo ali življenjsko nevarno nevrološko toksičnost je treba izvajati podporno zdravljenje z intenzivno nego.

Če med nevrološko toksičnostjo obstaja sum na hkratno CRS, se nevrološka CRS obravnava skladno s priporočili v preglednici 1, za reakciji, opredeljeni v preglednicah 1 in 2, pa se uporabi agresivnejšo intervencijo.

Preglednica 2: Ocenjevanje nevrološke toksičnosti in smernice za obravnavo

Stopnja nevrološke toksičnosti ^a	Kortikosteroidi in antiepileptiki
<p>1 stopnja Blaga ali asimptomatska.</p>	<p>Uvedite nesedativne antiepileptike (npr. levetiracetam) za preprečevanje epileptičnih napadov. Če je minilo 72 ali več ur po infundiranju, opazujte bolnika. Če je minilo manj kot 72 ur po infundiranju in simptomi niso nadzorovani samo s podporno nego, razmislite o deksametazonu 10 mg i.v. vsakih 12 do 24 ur za obdobje 2 do 3 dni.</p>
<p>2. stopnja Zmerna.</p>	<p>Uvedite nesedativne antiepileptike (npr. levetiracetam) za preprečevanje epileptičnih napadov. Uvedite zdravljenje z deksametazonom 10 mg i.v. vsakih 12 ur za obdobje 2 do 3 dni ali dlje za trdovratne simptome. Pri izpostavljenosti, ki traja več kot 3 dni, razmislite o zmanjšanju odmerka steroidov. Steroidi niso priporočljivi za izolirane glavobole 2. stopnje. Če po 24 urah ni izboljšanja ali če se nevrološka toksičnost poslabša, povečajte odmerek in/ali pogostnost deksametazona do največ 20 mg i.v. vsakih 6 ur.</p>
<p>3. stopnja Huda ali zdravstveno pomembna, vendar ne predstavlja neposredne grožnje za življenje; hospitalizacija ali podaljšanje hospitalizacije; onesposablajoča.</p>	<p>Uvedite nesedativne antiepileptike (npr. levetiracetam) za preprečevanje epileptičnih napadov. Uvedite deksametazon od 10 do 20 mg i.v. vsakih 8 do 12 ur. Steroidi niso priporočljivi za izolirane glavobole 3. stopnje. Če se stanje po 24 urah ne izboljša ali če se nevrološka toksičnost poslabša, preidite na metilprednizolon (polnilni odmerek 2 mg/kg, nato pa 2 mg/kg, razdeljeno na 4 odmerke na dan; odmerek zmanjšujte v obdobju 7 dni). Če sumite na možganski edem, razmislite o hiperventilaciji in hiperosmolarnem zdravljenju. Dajte velike odmerke metilprednizolona (1 do 2 g, po potrebi ponovite vsakih 24 ur; zmanjšujte skladno s klinično indikacijo) in ciklofosamid 1,5 g/m².</p>
<p>4. stopnja Življenje ogrožajoče.</p>	<p>Uvedite nesedativne antiepileptike (npr. levetiracetam) za preprečevanje epileptičnih napadov. Uvedite deksametazon 20 mg i.v. vsakih 6 ur. Če se stanje po 24 urah ne izboljša ali če se je nevrološka toksičnost poslabšala, preidite na velike odmerke metilprednizolona (1 do 2 g, po potrebi ponavljajte vsakih 24 ur; odmerek zmanjšujte skladno s klinično indikacijo). Razmislite o ciklofosfamid 1,5 g/m². Če sumite na možganski edem, razmislite o hiperventilaciji in hiperosmolarnem zdravljenju. Dajte velike odmerke metilprednizolona (1 do 2 g, po potrebi ponovite vsakih 24 ur; zmanjšujte skladno s klinično indikacijo) in ciklofosamid 1,5 g/m².</p>

^a Merila NCI CTCAE v.4 za ocenjevanje nevroloških toksičnosti.

Dolgotrajne citopenije

Bolniki imajo lahko več tednov po limfodeplecijski kemoterapiji in infundiranju zdravila Abecma dolgotrajno citopenijo (glejte poglavje 4.8). Pred infundiranjem zdravila Abecma in po njem je treba spremljati število krvnih celic. Citopenije je treba obravnavati z mieloidnim rastnim faktorjem in podporno transfuzijo krvi skladno s smernicami ustanove.

Okužbe in febrilna nevtropenija

Zdravila Abecma se ne sme dajati bolnikom z aktivnimi okužbami ali vnetnimi boleznimi. Pri bolnikih so se po prejemanju zdravila Abecma (glejte poglavje 4.8) pojavile hude okužbe, vključno z življenjsko nevarnimi ali smrtnimi okužbami. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe pred infundiranjem zdravila Abecma in po njem ter jih ustrezno zdraviti. Profilaktična, preventivna in/ali terapevtska protimikrobna sredstva je treba dajati skladno s smernicami ustanove.

Pri bolnikih so po infundiranju zdravila Abecma opazili febrilno nevtropenijo (glejte poglavje 4.8), ki je lahko sočasna s CRS. V primeru febrilne nevtropenije je treba okužbo oceniti in zdraviti s širokospektralnimi antibiotiki, tekočinami in drugo podporno nego, kot je medicinsko indicirano.

Reaktivacija virusov

Po dajanju zdravila Abecma se je pojavila okužba s citomegalovirusom (CMV), ki je povzročila pljučnico in smrt (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati in zdraviti zaradi morebitne okužbe s CMV skladno s kliničnimi smernicami.

Reaktivacija HBV, ki je v nekaterih primerih povzročila fulminantni hepatitis, odpoved jeter in smrt, se lahko pojavi pri bolnikih, ki so zdravljeni z zdravili, usmerjenimi proti plazmatkam (glejte poglavje 4.8).

Pred odvzemom celic za izdelavo zdravila je treba pri bolnikih opraviti presejalne preglede za CMV, HBV, aktivno okužbo z virusom HIV in aktivno okužbo z virusom HCV (glejte poglavje 4.2).

Hipogamaglobulinemija

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Abecma, se lahko pojavita aplazija plazmatk in hipogamaglobulinemija (glejte poglavje 4.8). Po zdravljenju z zdravilom Abecma je treba spremljati ravni imunoglobulina in jih obvladovati skladno s smernicami ustanove, vključno s previdnostnimi ukrepi glede okužbe, antibiotično ali protivirusno profilakso in nadomestnim zdravljenjem z imunoglobulini.

Sekundarne malignosti

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Abecma, se lahko pojavijo sekundarne malignosti. Bolnike je treba glede sekundarnih malignosti spremljati vse življenje. Če pride do sekundarne maligne bolezni, ki izvira iz celic T, morate kontaktirati podjetje, da pridobite navodila za odvzem vzorcev bolnikov za testiranje.

Preobčutljivostne reakcije

Pri infundiranju zdravila Abecma se lahko pojavijo alergijske reakcije. Do hudih preobčutljivostnih reakcij, vključno z anafilaksijo, lahko pride zaradi dimetilsulfoksida (DMSO), ki je pomožna snov v zdravilu Abecma. Bolnike, ki prej niso bili izpostavljeni DMSO, je treba skrbno opazovati. Vitalne znake (krvni tlak, srčno frekvenco in nasičenost s kisikom) in morebiten pojav katerega koli od simptomov je treba spremljati pred začetkom infundiranja, približno vsakih deset minut med infundiranjem in nato še vsako uro 3 ure po infuziji.

Vpliv na serološke preiskave

HIV in lentivirus, ki se uporabljata za izdelavo zdravila Abecma, imata omejene, kratke odseke identičnega genetskega materiala (RNA). Zato lahko nekateri komercialni testi nukleinske kisline HIV dajo lažno pozitivne rezultate pri bolnikih, ki so dobili zdravilo Abecma.

Darovanje krvi, organov, tkiv in celic

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Abecma, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv ali celic za presaditev.

Dolgoročno spremljanje

Od bolnikov se pričakuje, da se vpišejo v register, kjer jih bodo spremljali in ki bo prispeval k boljšemu razumevanju dolgoročne varnosti ter učinkovitosti zdravila Abecma.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje do 33 mmol (752 mg) natrija na odmerek, kar je enako 37,6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje do 7 mmol (274 mg) kalija na odmerek. To morajo upoštevati bolniki, ki imajo zmanjšano funkcijo ledvic ali bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom kalija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasno jemanje učinkovin, za katere je znano, da zavirajo delovanje celic T, še ni bilo uradno preučeno. Sočasno jemanje zdravil, za katere je znano, da spodbujajo delovanje celic T, ni bilo raziskano in učinki niso znani.

Uporaba tocilizumaba in kortikosteroidov

Pri nekaterih bolnikih je bilo treba za obvladovanje CRS uporabiti tocilizumab in/ali kortikosteroid (glejte poglavje 4.8). Uporaba tocilizumaba in/ali steroidov za obvladovanje CRS je bila pogostejša pri bolnikih z večjo celično ekspanzijo.

Bolniki s CRS, zdravljeni s tocilizumabom, so imeli višje ravni celične ekspanzije zdravila Abecma, izmerjene kot 1,4-krat večja mediana vrednost C_{max} (N = 66) ter 1,6-krat večja mediana vrednost $AUC_{0-28 \text{ dni}}$ (N = 65) v primerjavi z bolniki, ki niso prejeli tocilizumaba (N = 61 za vrednost C_{max} oz. N = 60 za vrednost $AUC_{0-28 \text{ dni}}$). Podobno so imeli bolniki s CRS, zdravljeni s kortikosteroidi, višje ravni celične ekspanzije zdravila Abecma, izmerjene kot 1,7-krat oz. 2,2-krat večja mediana vrednost C_{max} (N = 18) ter vrednost $AUC_{0-28 \text{ dni}}$ (N = 18) v primerjavi z bolniki, ki niso prejeli kortikosteroidov (N = 109 za vrednost C_{max} oz. N = 107 za vrednost $AUC_{0-28 \text{ dni}}$).

Živa cepiva

Varnosti cepljenja z živimi virusnimi cepivi med zdravljenjem z zdravilom Abecma ali po njem niso preučili. Cepljenje z živimi virusi ni priporočljivo vsaj 6 tednov pred začetkom limfodeplecijske kemoterapije, med zdravljenjem z zdravilom Abecma in do okrevanja imunskega sistema po zdravljenju z zdravilom Abecma.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Pri ženskah v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Abecma s testom nosečnosti preveriti, ali so noseče.

Za informacije o potrebi po učinkoviti kontracepciji pri bolnikih, ki prejemajo limfodeplecijsko kemoterapijo, glejte informacije o predpisovanju fludarabina in ciklofosfamida.

Ni dovolj podatkov o izpostavljenosti, da bi podali priporočilo glede trajanja kontracepcije po zdravljenju z zdravilom Abecma.

Nosečnost

Podatkov o uporabi idekabtagen viklevcela pri nosečnicah ni. Z idekabtagen viklevcelom niso izvedli nobenih študij vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj pri živalih, s katerimi bi ocenili, ali bi lahko med uporabo pri nosečnicah škodovalo plodu (glejte poglavje 5.3).

Ni znano, ali se lahko idekabtagen viklevcel prenaša na plod. Na podlagi mehanizma delovanja lahko transducirane celice prehajajo skozi placento in povzročijo toksičnost za plod, vključno z aplazijo plazmatk ali hipogamaglobulinemijo. Zato zdravilo Abecma ni priporočljivo pri nosečnicah ali ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Nosečnice je treba seznaniti z morebitnimi tveganji za plod. O nosečnosti po zdravljenju z zdravilom Abecma se je treba pogovoriti z lečečim zdravnikom.

Pri novorojenčkih, katerih matere se zdravijo z zdravilom Abecma, je treba razmisliti o oceni ravni imunoglobulinov.

Dojenje

Ni znano, ali se celice idekabtagen viklevcela izločajo v materino mleko in ali se prenašajo na dojenega otroka. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Doječe matere je treba seznaniti z možnim tveganjem za dojenega otroka.

Plodnost

Podatkov o učinku idekabtagen viklevcela na plodnost ni. Učinkov idekabtagen viklevcela na plodnost samcev in samic v študijah na živalih niso ocenjevali.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Abecma ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zaradi možnosti nevroloških neželenih učinkov zdravila Abecma, vključno s spremenjenim duševnim stanjem ali epileptičnimi napadi, bolniki, ki prejemajo zdravilo Abecma, vsaj 8 tednov po infundiranju zdravila Abecma ali do okrevanja po nevroloških neželenih učinkih ne smejo voziti ali uporabljati težkih ali potencialno nevarnih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni podatki, opisani v tem poglavju, odražajo izpostavljenost zdravilu Abecma v študijah KarMMA in CRB-401, v katerih je 184 bolnikov z recidivnim in refraktarnim diseminiranim plazmocitomom prejelo zdravilo Abecma. Mediana trajanja spremljanja je bila 15,5 mesecev. Najpogostejši neželeni učinki so vključevali nevtropenijo (91,3 %), CRS (81,0 %), anemijo (70,7 %),

trombocitopenijo (66,8 %), okužbe z neopredeljenim povzročiteljem (53,8 %), levkopenijo (48,4 %), utrujenost (39,1 %), drisko (36,4 %), hipokaliemijo (34,2 %), hipofosfatemijo (32,6 %), navzeo (32,6 %), limfopenijo (31,5 %), pireksijo (28,8 %), kašelj (27,2 %), hipokalcemijo (26,6 %), virusne okužbe (26,1 %), glavobol (23,9 %), hipomagneziemijo (22,3 %), okužbo zgornjih dihal (21,7 %), artralgijsko (20,7 %), periferni edem (20,1 %), zmanjšan apetit (19,6 %), hipogamaglobulinemijo (19,6 %) in febrilno nevtropenijo (16,3 %); drugi pogosti neželeni učinki, ki se pojavijo z manjšo pogostnostjo in veljajo za klinično pomembne, so vključevali pljučnico (10,3 %), tremor (8,2 %), somnolenco (5,4 %), afazijo (4,3 %), encefalopatijo (4,3 %) in sinkopo (4,3 %).

Resni neželeni učinki so se pojavili pri 70,1 % bolnikov. Najpogostejši resni neželeni učinki so vključevali CRS (17,4 %), pljučnico (7,1 %), febrilno nevtropenijo (6,0 %) in pireksijo (6,0 %); drugi resni neželeni učinki, ki so se pojavili z manjšo pogostnostjo in veljajo za klinično pomembne, vključujejo nevtropenijo (4,3 %), sepso (3,8 %), trombocitopenijo (3,8 %), stanje zmedenosti (2,2 %), dispnejo (2,2 %), hipoksijo (1,6 %), spremembe duševnega stanja (1,6 %) in encefalopatijo (1,6 %).

Najpogostejši neželeni učinki 3. ali 4. stopnje so bili nevtropenija (88,6 %), anemija (58,2 %), trombocitopenija (53,5 %), levkopenija (45,1 %), limfopenija (30,4 %), okužbe z neopredeljenim povzročiteljem (17,9 %), hipofosfatemija (17,4 %), febrilna nevtropenija (14,7 %), hipokalcemija (7,1 %), virusne okužbe (7,1 %), pljučnica (6,0 %), CRS (5,4 %), hipertenzija (5,4 %) in hiponatriemija (5,4 %).

Neželeni učinki 3. ali 4. stopnje so se pogosteje pojavili v prvih 8 tednih po infundiranju (97,8 %) v primerjavi z obdobjem več kot 8 tednov po infundiranju (60,8 %). Najpogosteje opisani neželeni učinki 3. ali 4. stopnje, o katerih so poročali v prvih 8 tednih po infundiranju, so bili nevtropenija (87,0 %), anemija (56,0 %), trombocitopenija (48,4 %), levkopenija (44,0 %), limfopenija (27,7 %) in hipofosfatemija (16,3 %).

Seznam neželenih učinkov

Preglednica 3 povzema neželene učinke, ki so jih opazili pri 128 oz. 56 bolnikih, zdravljenih z zdravilom Abecma, v ciljnih koncentracijah odmerkov od 150 do 450 x 10⁶ CAR-pozitivnih celic T (za ustrezen razpon odmerkov CAR-pozitivnih viabilnih celic T glejte preglednico 4 v poglavju 5.1), v študijah KarMMA in CRB-401. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti (≥1/10), pogosti (≥1/100 do <1/10), občasni (≥1/1.000 do <1/100), redki (≥1/10.000 do <1/1.000), zelo redki (<1/10.000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki, ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Abecma

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost vseh stopenj
Infekcijske in parazitske bolezni ^a	bakterijske okužbe virusne okužbe okužbe z neopredeljenim povzročiteljem glivične okužbe	zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija levkopenija trombocitopenija febrilna nevtropenija limfopenija anemija diseminirana intravaskularna koagulacija	zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti pogosti

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost vseh stopenj
Bolezni imunskega sistema	sindrom sproščanja citokinov hipogamaglobulinemija hemofagocitna limfohistiocitoza*	zelo pogosti zelo pogosti pogosti
Presnovne in prehranske motnje	hipofosfatemija hipokaliemija hiponatriemija hipokalciemija hipolbuminemija zmanjšan apetit hipomagneziemija	zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti
Psihiatrične motnje	delirij ^b nespečnost	pogosti pogosti
Bolezni živčevja	encefalopatija ^c glavobol* omotica ^d epileptični napad hemipareza afazija ^e ataksija ^f motorična disfunkcija ^g tremor	zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti
Srčne bolezni	tahikardija* atrijska fibrilacija*	zelo pogosti pogosti
Žilne bolezni	hipertenzija hipotenzija* ^h	zelo pogosti zelo pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja kašelj pljučni edem hipoksija*	zelo pogosti zelo pogosti pogosti pogosti
Bolezni prebavil	bruhanje driska navzea zaprtost krvavitev v prebavilih ⁱ	zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija mialgija	zelo pogosti pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija* utrujenost* ^j astenija edem ^k mrzlica*	zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost vseh stopenj
Preiskave	zvišana vrednost alanin-aminotransferaze	zelo pogosti
	zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze	zelo pogosti
	zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi	zelo pogosti
	zvišana vrednost C-reaktivnega proteina*	pogosti

* Dogodek, o katerem so poročali kot o znaku CRS.

^a Neželeni učinki pri organskem sistemu Infekcijske in parazitske bolezni so razvrščeni v skupine glede na vrsto povzročitelja.

^b Delirij vključuje delirij, dezorientacijo in halucinacije.

^c Encefalopatija vključuje amnezijo, bradifrenijo, kognitivno motnjo, stanje zmedenosti, motnje pozornosti, diskalkulijo, disgrafijo, encefalopatijo, letargijo, motnje spomina, spremembe duševnega stanja, presnovno encefalopatijo, somnolenco in toksično encefalopatijo.

^d Omotica vključuje omotico, presinkopo, sinkopo in vrtoglavico.

^e Afazija vključuje afazijo in disartrijo.

^f Ataksija vključuje ataksijo in motnje hoje.

^g Motorična disfunkcija vključuje motorično disfunkcijo, mišične krče in mišično šibkost.

^h Hipotenzija vključuje hipotenzijo in ortostatsko hipotenzijo.

ⁱ Krvavitev v prebavilih vključuje krvavitev v prebavilih, hemoroidno krvavitev, meleno in krvavitev v ustih.

^j Utrujenost vključuje utrujenost in splošno slabo počutje.

^k Edem vključuje edem, edem obraza, generaliziran edem, periferni edem in periferno otekanje.

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom sproščanja citokinov

V združenih podatkih študij (KarMMA in CRB-401) se je CRS pojavil pri 81,0 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Abecma. CRS 3. ali višje stopnje (Lee et al, 2014) se je pojavil pri 5,4 % bolnikov, pri čemer so o sindromu CRS s smrtnim izidom (5. stopnja) poročali pri 0,5 % bolnikov. Mediana časa do pojava CRS katere koli stopnje je bila 1 dan (razpon: od 1 do 17), mediana trajanja CRS pa je bila 5 dni (razpon: od 1 do 63).

Najpogostejši znaki CRS so vključevali pireksijo (78,3 %), hipotenzijo (32,1 %), tahikardijo (25,5 %), mrzlico (23,4 %), hipoksijo (16,3 %), zvišano vrednost C-reaktivnega proteina (16,3 %), glavobol (14,7 %) in utrujenost (10,9 %). Neželeni dogodki 3. ali višje stopnje, ki jih je mogoče opaziti v povezavi s CRS, so vključevali atrijsko fibrilacijo, sindrom kapilarnega prepuščanja, hipotenzijo, hipoksijo in HLH/MAS.

Od 184 bolnikov je 45,1 % bolnikov prejelo tocilizumab; 32,6 % bolnikov je prejelo en odmerek, 12,5 % pa je prejelo več kot 1 odmerek tocilizumaba za zdravljenje CRS. Skupno je pri vseh ravneh ciljnega odmerka 15,8 % bolnikov prejelo vsaj 1 odmerek kortikosteroidov za zdravljenje CRS. Od 92 bolnikov je pri ciljnem odmerku 450 x 10⁶ CAR-pozitivnih celic T 54,3 % bolnikov prejelo tocilizumab, 22,8 % bolnikov pa je prejelo vsaj 1 odmerek kortikosteroidov za zdravljenje CRS. Za smernice glede spremljanja in obravnave glejte poglavje 4.4.

Nevrološki neželeni učinki

V združenih podatkih študij so pri 184 bolnikih, ne glede na nevrotoksičnost, ki jo je identificiral raziskovalec, najpogostejši nevrološki ali psihiatrični neželeni učinki vključevali glavobol (28,8 %), omotico (15,2 %), stanje zmedenosti (13,0 %), nespečnost (9,8 %), anksioznost (8,2 %), tremor (8,2 %) in somnolenco (6,5 %). Drugi nevrološki neželeni učinki, ki so se pojavili z nižjo pogostnostjo in so veljali za klinično pomembne, so vključevali afazijo (4,3 %) in encefalopatijo (4,3 %).

Nevrotoksičnost, ki jo je identificiral raziskovalec in je bila primarna metoda za oceno nevrotoksičnosti, povezane s CAR-pozitivnimi celicami T (samo v študiji KarMMA) se je pojavila pri 18,0 % od 128 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Abecma, vključno s 3. stopnjo pri 3,1 % bolnikov (brez dogodkov 4. ali 5. stopnje). Mediani čas do pojava prvega dogodka je bil 2 dni (razpon: od 1 do 10). Mediano trajanje dogodka je bilo 3 dni (razpon: od 1 do 26). Skupaj je 7,8 % bolnikov

prejelo vsaj 1 odmerek kortikosteroidov za zdravljenje nevrotoksičnosti, povezane s CAR-pozitivnimi celicami T, pri ciljnem odmerku 450×10^6 CAR-pozitivnih celic T pa je 14,8 % bolnikov prejelo vsaj 1 odmerek kortikosteroidov. Najpogostejši znaki nevrotoksičnosti, ki jo je identificiral raziskovalec, so vključevali stanje zmedenosti (9,4 %), encefalopatijo (5,5 %), afazijo (4,7 %), halucinacije (3,1 %) in spremembe duševnega stanja (3,1 %). Za smernice glede spremljanja in obravnave glejte poglavje 4.4.

Febrilna nevtropenija in okužbe

V združenih podatkih študij so se okužbe pojavile pri 71,2 % bolnikov. Pri 23,4 % bolnikov so se pojavile okužbe 3. ali 4. stopnje. Okužbe 3. ali 4. stopnje z neopredeljenim povzročiteljem so se pojavile pri 17,9 %, virusne okužbe pri 7,1 %, bakterijske okužbe pri 3,8 % in glivične okužbe pri 0,5 % bolnikov. O smrtnih okužbah z neopredeljenim povzročiteljem so poročali pri 1,6 % bolnikov, pri 0,5 % bolnikov pa so se pojavile smrtne glivične ali virusne okužbe. Za smernice glede spremljanja in obravnave glejte poglavje 4.4.

Po infundiranju zdravila Abecma so febrilno nevtropenijo (3. ali 4. stopnje) opazili pri 14,7 % bolnikov. Febrilna nevtropenija je lahko sočasna s CRS. Za smernice glede spremljanja in obravnave glejte poglavje 4.4.

Dolgotrajna citopenija

Bolniki imajo lahko po limfodeplecijski kemoterapiji in infundiranju zdravila Abecma dolgotrajno citopenijo. V združenih podatkih študij pri 34,8 % od 178 bolnikov, ki so imeli nevtropenijo 3. ali 4. stopnje, in 72,7 % od 110 bolnikov, ki so imeli trombocitopenijo 3. ali 4. stopnje tekom prvega meseca po infundiranju zdravila Abecma, stanje pri zadnji oceni v prvem mesecu ni izzvenelo. Med 62 bolniki z nevtropenijo, ki v prvem mesecu ni izzvenela, jih je 82,3 % okrevalo po nevtropeniji 3. ali 4. stopnje z mediano časa 1,9 meseca do okrevanja po infundiranju zdravila Abecma. Od 80 bolnikov s trombocitopenijo, ki ni izzvenela do konca prvega meseca, jih je po trombocitopeniji 3. ali 4. stopnje 71,3 % okrevalo z mediano časa do okrevanja 2,2 meseca. Za smernice glede spremljanja in obravnave glejte poglavje 4.4.

Hipogamaglobulinemija

Hipogamaglobulinemija je bila opisana pri 19,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Abecma v združenih podatkih študij z mediano časa do pojava 100 dni (razpon od 15 do 326). Za smernice glede spremljanja in obravnave glejte poglavje 4.4.

Imunogenost

Zdravilo Abecma lahko povzroči nastanek protiteles proti CAR. V kliničnih študijah je bila humoralna imunogenost zdravila Abecma izmerjena z določanjem protiteles proti CAR v serumu pred dajanjem in po njem. V združenih podatkih študij je bil test za protitelesa proti CAR pozitiven pri 4,3 % bolnikov pred infundiranjem, po infundiranju pa so protitelesa proti CAR odkrili pri 50,5 % bolnikov. Ni dokazov, da prisotnost protiteles proti CAR pred infundiranjem ali po njem vpliva na celično ekspanzijo, varnost ali učinkovitost zdravila Abecma.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki o prevelikem odmerjanju zdravila Abecma so omejeni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: še ni bila dodeljena; oznaka ATC: še ni bila dodeljena.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Abecma je terapija s celicami T, pozitivnimi na himerni antigenski receptor (CAR), ki cilja na antigen dozorevanja celic B (BCMA – B-cell Maturation Antigen), ki se izraža na površini normalnih in malignih plazmatk. Konstrukt CAR vključuje domeno proti BCMA, ki cilja na scFv, odgovorno za specifičnost antigena, transmembransko domeno, CD3-zeta domeno za aktivacijo celic T in kostimulacijsko domeno 4-1BB. Aktivacija zdravila Abecma, specifična za antigen, povzroči proliferacijo CAR-pozitivnih celic T, izločanje citokinov in posledično citolitično uničenje celic, ki izražajo BCMA.

Klinična učinkovitost in varnost

KarMMA je bila odprta, multicentrična študija z eno skupino, v kateri so ocenjevali učinkovitost in varnost zdravila Abecma pri odraslih bolnikih z recidivnim in refraktarnim diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli vsaj 3 predhodna zdravljenja proti plazmocitomu, vključno z imunomodulacijskim zdravilom, zaviralcem proteasomov in protitelesi proti CD38, in ki se na zadnji režim zdravljenja niso odzvali. Bolniki s prizadetostjo osrednjega živčevja zaradi plazmocitoma, anamnezo drugih terapij, usmerjenih proti BCMA, alogensko presaditvijo matičnih celic ali predhodno gensko terapijo ali drugo terapijo z gensko spremenjenimi celicami T so bili izključeni. Bolniki z motnjami osrednjega živčevja v anamnezi (npr. epileptični napadi), nezadostnim delovanjem jeter, ledvic, kostnega mozga, srca ali pljuč in bolniki, ki se zdravijo z imunosupresivi, so bili izključeni.

Študija je vključevala predpripravo na zdravljenje (presejalni pregled, levkaferezo in premostitveno zdravljenje [če je bilo potrebno]); zdravljenje (limfodeplecijsko kemoterapijo in infundiranje zdravila Abecma); in obdobje po zdravljenju (ki še poteka) najmanj 24 mesecev po infundiranju zdravila Abecma ali do dokumentiranega napredovanja bolezni, kar koli je trajalo dlje. Obdobje limfodeplecijske kemoterapije je vključevalo en 3-dnevni cikel ciklofosfamida (3-dnevno i.v. infundiranje 300 mg/m² na dan) in fludarabina (3-dnevno i.v. infundiranje 30 mg/m² na dan), z začetkom 5 dni pred ciljnim datumom infundiranja zdravila Abecma. Bolniki so bili hospitalizirani še 14 dni po infundiranju zdravila Abecma zaradi spremljanja in obravnavanja morebitnega CRS in nevtrotoksičnosti.

Od 140 bolnikov, ki so bili vključeni (tj. je bila pri njih opravljena levkafereza), je 128 bolnikov prejelo infuzijo zdravila Abecma. Od 140 bolnikov samo eden ni prejel zdravila zaradi napake pri izdelavi. Enajst drugih bolnikov ni bilo zdravljenih z zdravilom Abecma zaradi odločitve zdravnika (n = 3), umika bolnika (n = 4), neželenih dogodkov (n = 1), napredovanja bolezni (n = 1) ali smrti (n = 2) pred prejemom zdravila Abecma.

Med aferezo in limfodeplecijo je bilo dovoljeno zdravljenje proti raku za nadzor bolezni (premostitev), pri čemer je bil zadnji odmerek dan vsaj 14 dni pred začetkom limfodeplecijske kemoterapije. Od 128 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Abecma, je večina bolnikov (87,5 %) zaradi nadzora bolezni prejela terapijo proti raku po presoji raziskovalca.

V klinični študiji so uporabili 150, 300 ali 450 x 10⁶ CAR-pozitivnih celic T na posamično infundiranje. Dovoljeni razpon odmerkov je bil od 150 do 540 x 10⁶ CAR-pozitivnih celic T. Preglednica 4 v nadaljevanju kaže ravni ciljnih odmerkov, uporabljenih v klinični študiji, na podlagi

skupnega števila CAR-pozitivnih celic T in ustrezen razpon dejansko uporabljenih odmerkov, opredeljenih kot CAR-pozitivne viabilne celice T.

Preglednica 4: Odmerek na podlagi skupnega števila CAR-pozitivnih celic T z ustreznim razponom odmerkov CAR-pozitivnih viabilnih celic T ($\times 10^6$)

Ciljni odmerek na podlagi skupnega števila CAR-pozitivnih celic T, kar vključuje viabilne in neviabilne celice ($\times 10^6$)	CAR-pozitivne viabilne celice T ($\times 10^6$) (min, maks)
150	133 do 181
300	254 do 299
450	307 do 485

Preglednica 5 povzema izhodiščne značilnosti bolnikov in bolezni za vključeno in zdravljeno populacijo v študiji.

Preglednica 5: Izhodiščne demografske značilnosti/značilnosti bolezni za študijsko populacijo

Značilnosti	Skupno število vključenih (N = 140)	Skupno število zdravljenih (N = 128)
Starost (leta)		
mediana (min., maks.)	60,5 (33; 78)	60,5 (33; 78)
≥ 65 let, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 let, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Moški spol, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Rasa, n (%)		
Azijci	3 (2,1)	3 (2,3)
črnci	8 (5,7)	6 (4,7)
belci	113 (80,7)	103 (80,5)
Stanje zmogljivosti po ECOG, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 ^a	3 (2,1)	3 (2,3)
Bolniki z ekstramedularnim plazmocitomom, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Čas od začetne diagnoze (leta), mediana (min., maks.)	6 (1,0; 17,9)	6 (1,0; 17,9)
Predhodna presaditev matičnih celic, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Izhodiščno citogenetsko visoko tveganje^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Revidirana stopnja ISS ob izhodišču (izpeljana)^d, n (%)		
stopnja I	14 (10,0)	14 (10,9)
stopnja II	97 (69,3)	90 (70,3)
stopnja III	26 (18,6)	21 (16,4)
Neznana	3 (2,1)	3 (2,3)

Značilnosti	Skupno število vključenih (N = 140)	Skupno število zdravljenih (N = 128)
Število predhodnih zdravljenj proti plazmocitomu ^c , mediana (min., maks.)	6 (3; 17)	6 (3; 16)
Trojna refraktarnost ^f , n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Očistek kreatinina (ml/min), n (%)		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 do < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 do < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 do < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

maks = maksimum; min = minimum

^a Ti bolniki so imeli ob presejalnem pregledu za oceno primernosti vključitve v študijo rezultat po ECOG < 2, nato pa se je ocena ECOG poslabšala na ≥ 2 ob izhodišču pred začetkom LD kemoterapije.

^b Osnovna citogenetska anomalija temelji na izhodiščni citogenetiki iz centralnega laboratorija, če je na voljo. Če centralni laboratorij ni bil na voljo ali ni bil znan, je bila uporabljena citogenetika pred presejanjem.

^c Veliko tveganje, določeno kot delecija v kromosomu 17p (del[17p]), translokacija, ki vključuje kromosoma 4 in 14 (t[4;14]) ali translokacija, ki vključuje kromosoma 14 in 16 (t[14;16]).

^d Revidirani ISS je bil izpeljan iz izhodiščne stopnje ISS, citogene anomalije in serumske laktat-dehidrogenaze.

^e Indukcija s presaditvijo krvotvornih matičnih celic ali brez nje in z vzdrževalno terapijo ali brez nje se šteje za eno zdravljenje.

^f Trojna refraktarnost je opredeljena kot neodzivnost na imunomodulacijsko zdravilo, zaviralec proteasomov in protitelesa proti CD38.

Mediana časa od levkaferoze do razpoložljivosti zdravila je bila 32 dni (razpon: od 24 do 55 dni), mediana časa od levkaferoze do infundiranja pa 40 dni (razpon: od 33 do 79 dni). Mediana dejanskega prejetega odmerka za vse ciljne odmerke v klinični študiji je bila $315,3 \times 10^6$ CAR-pozitivnih celic T (razpon od 150,5 do 518,4).

Učinkovitost je bila ocenjena na podlagi celokupne stopnje odziva (ORR - overall response rate), stopnja popolnega odziva (CR - complete response) in trajanja odziva (DOR - duration of response), kot je določil neodvisni odbor za pregled. Drugi opazovani dogodki za oceno učinkovitosti so vključevali minimalno rezidualno bolezen (MRD - minimal residual disease) z uporabo sekvenciranja naslednje generacije (NGS - next-generation sequencing).

Rezultati učinkovitosti po odmerkih, ciljanih v klinični študiji (od 150 do 450×10^6 CAR-pozitivnih celic T), so prikazani v preglednici 6. Mediano spremljanje je pri vseh bolnikih, zdravljenih z zdravilom Abecma, trajalo 19,9 meseca.

Preglednica 6: Povzetek učinkovitosti na podlagi študije KarMMA

	Vključeni ^a (N = 140)	Zdravljena populacija Ciljni odmerek zdravila Abecma (CAR-pozitivne celice T)			
		150 x 10 ^{6b} (N = 4)	300 x 10 ⁶ (N = 70)	450 x 10 ⁶ (N = 54)	Skupaj: od 150 do 450 x 10 ⁶ (N = 128)
Celokupna stopnja odziva (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
95-% IZ ^c	59,4; 74,9	6,8; 93,2	56,4; 79,1	68,6; 90,7	65,8; 81,1
CR ali boljše, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
95-% IZ ^c	22,4; 37,6	0,6; 80,6	18,4; 40,6	25,9; 53,1	24,7; 40,9
VGPR ali boljše, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
95-% IZ ^c	40,3; 56,9	6,8; 93,2	32,4; 56,7	50,6; 77,3	44,5; 61,8
Negativni status MRD^d in ≥ CR					
Na podlagi zdravljenih bolnikov	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
95-% IZ	–	0,6; 80,6	14,8; 36,0	15,0; 39,7	17,8; 33,4
Čas do odziva, n	94	2	48	44	94
mediana (mesece)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
min., maks.	0,5; 8,8	1,0; 1,0	0,5; 8,8	0,9; 2,0	0,5; 8,8
Trajanje odziva (PR ali boljše)^e, n	94	2	48	44	94
mediana (mesece)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
95-% IZ	8,0; 11,4	2,8; 28,8	5,4; 11,0	10,3; 17,0	8,0; 11,4

CAR = himerni antigenski receptor; IZ = interval zaupanja; CR = popolni odziv; MRD = minimalna rezidualna bolezen; NO = ni mogoče oceniti; PR = delni odziv; sCR = strog popolni odziv (stringent complete response); VGPR = zelo dober delni odziv (very good partial response).

^a Vsi bolniki, pri katerih je bila opravljena levkafereza.

^b Odmerek 150 x 10⁶ CAR-pozitivnih celic T ni del odobrenega razpona odmerkov.

^c Za »skupno (število zdravljenih bolnikov« in »vključeni bolniki«): IZ Wald; za posamezne ciljne ravni odmerka: natančni IZ Clopper-Pearson.

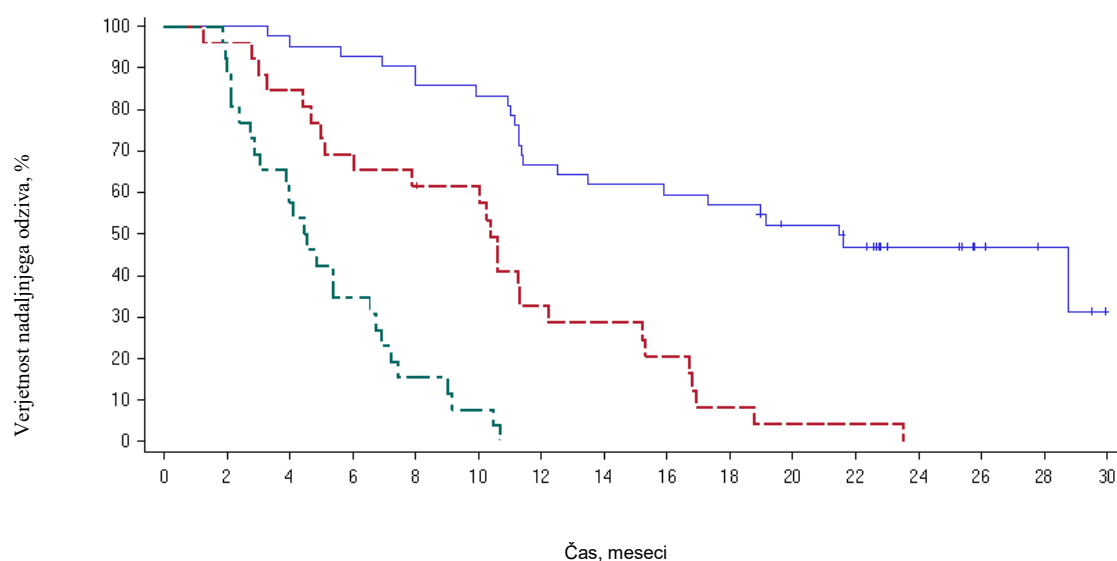
^d Na podlagi praga 10⁻⁵ z uporabo testa sekvenciranja naslednje generacije. 95-% IZ za odstotni delež negativnosti MRD uporablja Clopper-Pearsonov eksaktni IZ za individualne ravni ciljnih odmerkov in za zdravljeno populacijo.

^e Mediana in 95-% IZ temeljita na Kaplan-Meierjevem pristopu.

Opomba: Ciljni odmerek je 450 x 10⁶ CAR-pozitivnih celic T znotraj razpona od 150 do 540 x 10⁶ CAR-pozitivnih celic T. Odmerek 150 x 10⁶ CAR-pozitivnih celic T ni del odobrenega razpona odmerkov.

Kaplan-Meierjeva krivulja trajanja odziva glede na najboljši celokupni odziv je prikazana na sliki 1.

Slika 1. Kaplan-Meierjeva krivulja trajanja odziva na podlagi pregleda s strani neodvisne komisije za odziv skladno z merili IMWG – glede na najboljši celokupni odziv (populacija, zdravljena z zdravilom Abecma)



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

- CR ali boljše: Preiskovanci: 42; Dogodki: 23; Mediana: 21,45 (95-% IZ: 12,52; NE)
- - - VGPR: Preiskovanci: 26; Dogodki: 25; Mediana: 10,38 (95-% IZ: 5,09; 12,22)
- . - PR: Preiskovanci: 26; Dogodki: 26; Mediana: 4,50 (95-% IZ: 2,86; 6,54)

IZ = interval zaupanja; IMWG = Mednarodna delovna skupina za plazmocitom (International Myeloma Working Group); NE = ni mogoče oceniti (not estimable). Dva bolnika z odmerkom 150×10^6 CAR-pozitivnih celic T, ki ni del odobrenega razpona odmerkov, sta vključena v sliki 1.

Posebne populacije

Starejši

V kliničnem preskušanju zdravila Abecma je bilo 48 (34,3 %) bolnikov v študiji KarMMA starih 65 let ali več in 5 (3,6 %) bolnikov je bilo starih 75 let ali več (glejte preglednico 5). Med temi bolniki in bolniki, mlajšimi od 65 let, niso opazili klinično pomembnih razlik v varnosti in učinkovitosti zdravila Abecma.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Abecma za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje novotvorb zrelih celic B (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po infundiranju zdravila Abecma steče proliferacija CAR-pozitivnih celic T s hitro multi-log ekspanzijo, ki ji sledi biekspontni upad. Mediana časa do največje ekspanzije v periferni krvi (T_{max}) je bila 11 dni po infundiranju.

Zdravilo Abecma lahko v periferni krvi vztraja do 1 leto po infundiranju.

Ravni transgenega zdravila Abecma so bile pozitivno povezane s objektivnim odzivom tumorja (delni odziv ali boljši). Mediane vrednosti C_{max} pri odzivnih bolnikih (N = 93), so bile približno 4,5-krat večje kot ustrezne ravni pri neodzivnih bolnikih (N = 34). Mediana vrednost $AUC_{0-28 \text{ dni}}$ pri odzivnih bolnikih (N = 93) je bila približno 5,5-krat višja kot pri neodzivnih bolnikih (N = 32).

Posebne populacije

Okvara ledvic ali jeter

Študij z zdravilom Abecma v povezavi z okvaro jeter in ledvic niso izvedli.

Učinki starosti, teže, spola ali rase

Starost (razpon: od 33 do 78 let) ni vplivala na parametre ekspanzije zdravila Abecma. Farmakokinetike zdravila Abecma pri bolnikih, mlajših od 18 let, niso ocenili.

Pri bolnikih z manjšo telesno maso je prišlo do večje ekspanzije. Zaradi velike variabilnosti v farmakokinetiki celične ekspanzije se celokupni vpliv mase na farmakokinetiko zdravila Abecma ne šteje za klinično pomembnega.

Spol ni vplival na parametre ekspanzije zdravila Abecma.

Rasa in etničnost nista imeli bistvenega vpliva na parametre ekspanzije zdravila Abecma.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Abecma so spremenjene človeške celice T, zato reprezentativnih testov *in vitro*, modelov *ex vivo* ali modelov *in vivo*, ki bi lahko natančno obravnavali toksikološke lastnosti zdravila pri ljudeh, ni. Zato tradicionalne toksikološke študije, ki se uporabljajo za razvoj zdravila, niso bile izvedene. Študij genotoksičnosti in kancerogenosti niso izvedli.

Študije ekspanzije *in vitro* pri zdravih darovalcih in bolnikih niso dale dokazov za transformacijo in/ali imortalizacijo, prav tako ni bilo preferenčne integracije v bližini opazovanih genov v celicah T v zdravilu Abecma.

Glede na naravo zdravila niso izvedli nekliničnih študij plodnosti, razmnoževanja in razvoja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

CryoStor CS10,
natrijev klorid,
natrijev glukonat,
natrijev acetat trihidrat,
kalijev klorid,
magnezijev klorid,
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Zdravilo Abecma je stabilno 1 leto, kadar ga shranjujemo v parni fazi tekočega dušika ($\leq -130 \text{ }^\circ\text{C}$).

Vsako vrečo je treba infundirati v 1 uri od začetka odtaljevanja. Po odtalitvi je treba količino zdravila, namenjenega za infundiranje, shranjevati pri sobni temperaturi (20 °C–25 °C).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte in prevažajte zamrznjeno v parni fazi tekočega dušika (≤ -130 °C) in mora ostati zamrznjeno, dokler ni bolnik pripravljen za zdravljenje, da zagotovimo, da so za dajanje bolniku na voljo viabilne žive avtologne celice. Zdravila po odtalitvi NE smete znova zamrzniti.

Za pogoje shranjevanja po odtjanju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Krioprezervacijska/-e vreča/-e iz etilenvinilacetata z zatesnjeno cevko za dodajanje, ki vsebuje 10–30 ml (50-ml vreča), 30–70 ml (250-ml vreča) ali 55–100 ml (500-ml vreča) celične disperzije.

Vsaka krioprezervacijska vreča je posamično pakirana v kovinsko kaseto.

En posamezni odmerek zdravila je sestavljen iz ene ali več infuzijskih vreč enake velikosti in količine polnjenja.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali njegovo uporabo

Zdravilo Abecma morate znotraj ustanove prenašati v zaprtih vsebnikih, odpornih proti lomljenju in puščanju.

To zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Zdravstveni delavci, ki rokujejo z zdravilom Abecma, morajo upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe (nošenje rokavic in zaščitnih očal), da se prepreči morebitni prenos nalezljivih bolezni.

Priprava pred dajanjem

Pred infuzijo zdravila Abecma morate potrditi, da se bolnikovi podatki ujemajo s podatki bolnika na kaseti zdravila Abecma, infuzijski vreči/infuzijskih vrečah in certifikatu o sprostitvi zdravila za infuzijo (RfIC). Če se informacije o bolniku na nalepki infuzijske vreče, specifični za bolnika, ne ujemajo z bolnikom, ki bo zdravilo prejel, infuzijske vreče z zdravilom Abecma ne jemljite iz kasete. Če so med etiketami in identifikacijskimi podatki bolnika kakšne razlike, se morate takoj obrniti na podjetje.

Če ste za zdravljenje prejeli več kot eno infuzijsko vrečo, vsako infuzijsko vrečo odtalite posamično. Čas odtaljevanja zdravila Abecma in infundiranja morate uskladiti. Čas začetka infuzije morate potrditi vnaprej in ga prilagoditi glede na čas odtaljevanja, tako da bo zdravilo Abecma na voljo za infundiranje, ko bo bolnik pripravljen.

Odtaljevanje

- Infuzijsko vrečo zdravila Abecma vzemite iz kasete in pred odtaljevanjem preglejte celovitost infuzijske vreče, da ugotovite morebitne poškodbe ali razpoke. Če je infuzijska vreča poškodovana ali pušča, zdravila ne smete infundirati in morate vrečo odstraniti skladno z lokalnimi smernicami za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora.
- Infuzijsko vrečo dajte v drugo sterilno vrečo.
- Zdravilo Abecma naj se odtali pri temperaturi približno 37 °C z uporabo odobrene naprave za odtaljevanje ali vodne kopeli, dokler v infuzijski vreči ni več viden led. Vsebino vreče nežno mešajte, da se grude celičnega materiala ločijo. Če ostanejo vidne grude celic, nadaljujte z nežnim mešanjem vsebine vreče. Majhne grudice celičnega materiala je treba ločiti z nežnim

ročnim mešanjem. Pred infundiranjem zdravila Abecma ne izpirajte, obračajte in/ali ponovno suspendirajte v novem mediju.

Dajanje zdravila Abecma

- Cevke infuzijskega seta pred infuzijo napolnite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.
- Zdravilo Abecma infundirajte v 1 uri od začetka odtaljevanja tako hitro, kot to dopušča gravitacijski pretok.
- Ko je infundirana celotna vsebina infuzijske vreče, pri enaki hitrosti infundiranja cevke sperite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, da zagotovite vnos celotnega zdravila.
- Pri vseh nadaljnjih infuzijskih vrečah za navedenega bolnika uporabite enak postopek

Previdnostni ukrepi, potrebni za odstranjevanje zdravila

Neuporabljeno zdravilo in ves material, ki je bil v stiku z zdravilom Abecma (trdni in tekoči odpadki), je treba obravnavati in odstraniti kot potencialno kužne odpadke skladno z lokalnimi smernicami za ravnanje z materialom človeškega izvora.

Nenamerna izpostavljenost

V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalne smernice za ravnanje z materialom človeškega izvora. Delovne površine in materiale, ki so morda prišli v stik z zdravilom Abecma, morate dekontaminirati z ustreznim razkužilom.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1539/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. Avgust. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Celgene Corporation
Building S12
556 Morris Avenue
Summit, NJ 07901
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Ključni elementi:

Razpoložljivost tocilizumaba in usposabljanje ustanov v okviru programa nadzorovanega dostopa

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da so bolnišnice in z njimi povezane ustanove, ki izdajajo zdravilo Abecma, usposobljene skladno z dogovorjenim programom nadzorovanega dostopa:

- zdravstvene ustanove pred infundiranjem zdravila Abecma zagotovijo takojšen dostop na lokaciji do enega odmerka tocilizumaba na bolnika. Zdravstvena ustanova mora imeti dostop do dodatnega odmerka tocilizumaba v 8 urah od vsakega predhodnega odmerka. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi pomanjkanja, ki je navedeno v katalogu primanjkljajev Evropske agencije za zdravila, zagotoviti, da so na lokaciji namesto tocilizumaba na voljo ustrezni alternativni ukrepi za zdravljenje CRS.
- zagotoviti, da so zdravstveni delavci, ki sodelujejo pri zdravljenju bolnika, opravili izobraževalni program.

Izobraževalni program

Pred prihodom zdravila Abecma na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim pristojnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva.

Izobraževalni program za zdravstvene delavce

Vsem zdravstvenim delavcem, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali, izdajali in dajali zdravilo Abecma, bo na voljo vodnik za zdravstvene delavce, ki bo vseboval informacije o:

- določitvi CRS in resnih nevroloških neželenih učinkov,
- obvladovanju CRS in resnih nevroloških neželenih učinkov,
- ustreznem spremljanju CRS in resnih nevroloških učinkov,
- posredovanju vseh pomembnih informacij bolnikom,
- zagotovitvi takojšnjega dostopa do enega odmerka tocilizumaba na bolnika v zdravstveni ustanovi pred infundiranjem zdravila Abecma. Zdravstvena ustanova mora imeti dostop do dodatnega odmerka tocilizumaba v 8 urah od vsakega predhodnega odmerka. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi pomanjkanja, ki je navedeno v katalogu primanjkljajev Evropske agencije za zdravila, je treba zagotoviti, da so na lokaciji namesto tocilizumaba na voljo ustrezni alternativni ukrepi za zdravljenje CRS,
- kontaktnih podatkih za testiranje tumorskega vzorca po razvoju sekundarne maligne bolezni, ki izvira iz celic T,
- o varnosti in učinkovitosti dolgoročne spremljevalne študije in pomembnosti sodelovanja v taki študiji,
- zagotovitvi ustreznega in pravilnega poročanja o neželenih učinkih,
- zagotovitvi podrobnih navodil za postopek odtalitve zdravila.

Izobraževalni program za bolnike

Vsi bolniki, ki prejemajo zdravilo Abecma, bodo prejeli opozorilno kartico za bolnika, ki bo vsebovala naslednja ključna sporočila:

- tveganje za CRS in resne nevrološke neželene učinke, povezane z zdravilom Abecma;
- potreba po takojšnjem poročanju simptomov suma na CRS in nevrološke neželene učinke lečečemu zdravniku;
- potreba, da je treba ostati v bližini lokacije prejema zdravila Abecma najmanj 4 tedne po infundiranju zdravila Abecma;
- potreba, da ima bolnik opozorilno kartico vedno pri sebi;
- opomnik bolnikom, da morajo to kartico pokazati vsem zdravstvenim delavcem, tudi v nujnih primerih, in s sporočilom zdravstvenim delavcem, da bolnik uporablja zdravilo Abecma;

- prostor za vpis kontaktnih podatkov zdravnika, ki je zdravilo predpisal, in številko serije zdravila.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za nadaljnjo opredelitev dolgoročne učinkovitosti in varnosti zdravila Abecma pri odraslih bolnikih z recidivnim in refraktarnim diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli vsaj tri predhodna zdravljenja, vključno z imunomodulacijskim zdravilom, zaviralcem proteasomov in protitelesi proti CD38, in imajo po zadnjem zdravljenju dokazano napredovanje bolezni, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom opraviti prospektivno študijo na podlagi podatkov v registru v skladu z dogovorjenim protokolom in predložiti rezultate.	Vmesna poročila je treba predložiti v skladu z RMP. Končno poročilo: 1. četrtnje 2023

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za potrditev učinkovitosti in varnosti zdravila Abecma pri odraslih bolnikih z recidivnim in refraktarnim diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli vsaj tri predhodna zdravljenja, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate 3. faze študije KarMMa-3 (MM-003), ki bo primerjala učinkovitost in varnost zdravila Abecma s standardnimi shemami pri bolnikih z recidivnim in refraktarnim diseminiranim plazmocitomom.	januar 2024

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJI VSEBNIK (KASETA)

1. IME ZDRAVILA

Abecma 260–500 x 10⁶ celic disperzija za infundiranje
idekabtagen viklevcel (CAR+ viabilne celice T)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Avtologne človeške celice T, gensko spremenjene *ex vivo* z lentivirusnim vektorjem, ki kodira himerni antigenski receptor (CAR), ki prepozna BCMA.
Vsebuje 260–500 x 10⁶ CAR+ viabilnih celic T.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: CryoStor CS10, natrijev klorid, natrijev glukonat, natrijev acetat trihidrat, kalijev klorid, magnezijev klorid, vodo za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje
10–30 ml na vrečo
30–70 ml na vrečo
55–100 ml na vrečo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Ne obsevajte.
intravenska uporaba
Med odtaljevanjem vsebino vreče nežno mešajte.
NE uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.
USTAVITE SE in potrdite ID bolnika.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za avtologno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte zamrznjeno v parni fazi tekočega dušika (≤ -130 °C).
Zdravila ne odtalite, dokler ga ne uporabite.
Ne zamrzujte ponovno.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene človeške krvne celice.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1539/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

SEC:

Ime:

Priimek:

Datum rojstva bolnika:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lot:

ID vreče:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

INFUZIJSKA VREČA

1. IME ZDRAVILA

Abecma 260–500 x 10⁶ celic disperzija za infundiranje
idekabtagen viklevcel (CAR+ viabilne celice T)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Avtologne človeške celice T, gensko spremenjene *ex vivo* z lentivirusnim vektorjem, ki kodira himerni antigenski receptor (CAR), ki prepozna BCMA.
Vsebuje 260–500 x 10⁶ CAR+ viabilnih celic T.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: CryoStor CS10, natrijev klorid, natrijev glukonat, natrijev acetat trihidrat, kalijev klorid, magnezijev klorid, vodo za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje
10–30 ml na vrečo
30–70 ml na vrečo
55–100 ml na vrečo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Ne obsevajte.
intravenska uporaba
Med odtaljevanjem vsebino vreče nežno mešajte.
NE uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za avtologno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte zamrznjeno v parni fazi tekočega dušika (≤ -130 °C).
Zdravila ne odtalite, dokler ga ne uporabite.
Ne zamrzujte ponovno.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene človeške krvne celice.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1539/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Ime:
Priimek:
Datum rojstva bolnika:
Aph ID/DIN:
JOIN:
Lot:
ID vreče:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI V CERTIFIKATU O SPROSTITVI ZDRAVILA ZA INFUZIJO (RfIC), KI JE VKLJUČENO V VSAKO POŠILJKO ZA ENEGA BOLNIKA

1. IME ZDRAVILA

Abecma 260–500 x 10⁶ celic disperzija za infundiranje idekabtagen viklevcel (CAR+ viabilne celice T)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Avtologne človeške celice T, gensko spremenjene *ex vivo* z lentivirusnim vektorjem, ki kodira himerni antigenski receptor (CAR), ki prepozna BCMA.

3. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT IN ODMEREK ZDRAVILA

ID vreče za uporabo	Dejanski polnitveni volumen (ml)*	Število CAR+ viabilnih celic T na vrečo
ID vreče:		
ID vreče: <input type="checkbox"/> ni relevantno		
ID vreče: <input type="checkbox"/> ni relevantno		
ID vreče: <input type="checkbox"/> ni relevantno		
ID vreče: <input type="checkbox"/> ni relevantno		
ID vreče: <input type="checkbox"/> ni relevantno		
ID vreče: <input type="checkbox"/> ni relevantno		
ID vreče: <input type="checkbox"/> ni relevantno		
Skupno število vreč za uporabo	Skupni volumen odmerka	Odmerek (skupno število CAR+ viabilnih celic T)

*Dejanski volumen je volumen zdravila, s katerim je napolnjena vsaka vreča, in mogoče ni enak tarčnemu volumnu, ki je naveden na etiketi vreče z zdravilom.

4. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

5. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

TA DOKUMENT SHRANITE IN GA PRIPRAVITE, DA BO NA VOLJO, KO SE BOSTE PRIPRAVLJALI NA DAJANJE ZDRAVILA ABECMA.

Samo za avtologno uporabo.

6. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT IN ODMEREK ZDRAVILA

Navedba smiselno ni potrebna.

7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA IN DRUGI PODATKI, SPECIFIČNI ZA SERIJO

Podatki o zdravilu in odmerku

Proizvajalec:	
Datum izdelave:	
Datum izteka roka uporabnosti:	
Odstotni delež viabilnih celic:	

8. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene človeške krvne celice.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora.

9. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Bolnikovi podatki

Ime:		Priimek:	
Datum rojstva:		Lot:	
JOIN:		Država:	
APH ID/DIN:			
SEC:			

10. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

11. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1539/001

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Abecma 260–500 x 10⁶ celic disperzija za infundiranje idekabtagen viklevcel (CAR+ viabilne celice T)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Vaš zdravnik vam bo dal opozorilno kartico za bolnika. Natančno jo preberite in upoštevajte navodila.
- Opozorilno kartico za bolnika vedno pokažite zdravniku ali medicinski sestri na pregledu ali ob morebitni hospitalizaciji.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Abecma in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Abecma
3. Kako se daje zdravilo Abecma
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Abecma
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Abecma in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Abecma

Zdravilo Abecma je vrsta zdravila, ki se imenuje 'gensko spremenjena celična terapija'. Učinkovina v zdravilu je idekabtagen viklevcel, ki je izdelan iz vaših lastnih belih krvnih celic, ki se imenujejo celice T.

Za kaj uporabljamo zdravilo Abecma

Zdravilo Abecma se uporablja za zdravljenje odraslih z diseminiranim plazmocitomom, ki je rak kostnega mozga.

Daje se, kadar predhodna zdravljenja vašega raka niso delovala ali se je rak ponovil.

Kako zdravilo Abecma deluje

Iz vaše krvi odvzamejo bele krvne celice in jih gensko spremenijo, tako da lahko ciljajo na plazmocitomske (rakave) celice v vašem telesu.

Ko zdravilo Abecma infundirajo v vašo kri, spremenjene bele krvne celice ubijajo plazmocitomske celice.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Abecma

Zdravila Abecma ne smete prejeti

- če ste alergični na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da ste morda alergični, se posvetujte z zdravnikom;
- če ste alergični na katero koli sestavino zdravila, ki ga boste prejeli z limfodeplecijsko kemoterapijo, s katero pripravijo vaše telo na zdravljenje z zdravilom Abecma.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo Abecma, obvestite zdravnika, če

- imate kakršne koli težave s pljuči ali srcem;
- imate nizek krvni tlak;
- ste imeli v zadnjih 4 mesecih presaditev matičnih celic;
- imate znake ali simptome boleznih presadka proti gostitelju. To se zgodi, ko presajene celice napadejo vaše telo, kar povzroči simptome, kot so izpuščaji, siljenje na bruhanje, bruhanje, driska in krvavo blato;
- imate okužbo. Okužbo vam bodo zdravili pred dajanjem zdravila Abecma;
- opazite, da se simptomi raka slabšajo. Pri plazmocitomu lahko to vključuje zvišano telesno temperaturo, občutek šibkosti, bolečine v kosteh in nepojasnjeno izgubo telesne mase;
- ste imeli okužbo s citomegalovirusom (CMV), hepatitisom B ali C ali okužbo z virusom humane imunskve pomanjkljivosti (HIV);
- ste bili v preteklih 6 tednih cepljeni ali načrtujete cepljenje v naslednjih nekaj mesecih.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas (ali pa niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete zdravilo Abecma.

Preiskave in kontrolni pregledi

Predn boste prejeli zdravilo Abecma, bo zdravnik:

- preveril delovanje vaših pljuč, srca in krvni tlak;
- preveril, ali imate znake okužbe; vse okužbe vam bo zdravil, preden prejmete zdravilo Abecma;
- preveril, ali se vaša bolezen slabša;
- preveril, ali imate okužbo z virusom CMV, hepatitisa B, hepatitisa C ali HIV.

Po prejemu zdravila Abecma

- Obstajajo resni neželeni učinki, ki jih morate takoj sporočiti zdravniku ali medicinski sestri in zaradi katerih boste morda morali nemudoma prejeti zdravniško pomoč. Glejte poglavje 4 »Resni neželeni učinki«.
- Zdravnik bo redno spremljal vašo krvno sliko, saj se lahko število krvnih celic zmanjša.
- Še vsaj 4 tedne ostanite v bližini zdravstvene ustanove, kjer ste zdravilo prejeli. Glejte poglavji 3 in 4.
- Ne darujte krvi, organov, tkiv ali celic za presaditev.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Abecma se ne sme dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Abecma

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili brez recepta.

Zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem

Predn prejmete zdravilo Abecma, obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete zdravila, ki oslabijo vaš imunski sistem, kot so kortikosteroidi. Ta zdravila namreč lahko vplivajo na učinek zdravila Abecma.

Za informacije o zdravilih, ki jih boste prejeli pred začetkom uporabe zdravila Abecma, glejte poglavje 3.

Cepjenja

Nekaterih cepiv, ki se imenujejo živa cepiva, ne smete prejeti:

- v 6 tednih pred prejemanjem kratkega cikla kemoterapije (imenovane limfodeplecijska kemoterapija) za pripravo telesa na zdravilo Abecma;
- med zdravljenjem z zdravilom Abecma;
- po zdravljenju, medtem ko imunski sistem okreva.

Če se morate cepiti s katerim koli cepivom, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo. To je zato, ker učinki zdravila Abecma pri nosečnicah ali doječih materah niso znani in bi zdravilo lahko škodovalo vašemu nerojenemu otroku ali dojenemu otroku.

- Če ste po zdravljenju z zdravilom Abecma noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, se takoj posvetujte z zdravnikom.
- Pred začetkom zdravljenja boste opravili test nosečnosti. Zdravilo Abecma se sme uporabljati le, če rezultati pokažejo, da niste noseči.

Z zdravnikom se pogovorite o nosečnosti, če ste prejeli zdravilo Abecma.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Še vsaj 8 tednov po zdravljenju ali dokler vam zdravnik ne pove, da ste popolnoma okrevali, ne vozite, ne uporabljajte strojev in ne sodelujte v dejavnostih, ki zahtevajo pozornost. Zdravilo Abecma lahko povzroči zaspanost, zmedenost ali krče (epileptične napade).

Zdravilo Abecma vsebuje natrij, kalij in dimetilsulfoksid (DMSO)

To zdravilo vsebuje do 752 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na odmerek. To je enako 37,6 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

To zdravilo vsebuje do 274 mg kalija na odmerek. To morajo upoštevati bolniki, ki imajo zmanjšano funkcijo ledvic ali bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom kalija.

Če predhodno niste bili izpostavljeni DMSO, vas bodo morali prve minute trajanja infundiranja skrbno opazovati.

3. Kako se daje zdravilo Abecma

Dajanje krvi za izdelavo zdravila Abecma iz belih krvnih celic

- Zdravnik vam bo s cevko (katetrom) iz žile odvzel nekaj krvi. Nekateri bele krvne celice bodo izločili iz vaše krvi, preostanek krvi pa vam bodo vrnil v telo. Ta postopek se imenuje »levkafereza« in lahko traja od 3 do 6 ur. Ta postopek bo morda treba ponoviti.
- Vaše bele krvne celice nato zamrznejo in pošljejo za izdelavo zdravila Abecma.

Druga zdravila, ki jih boste prejeli pred zdravilom Abecma

- Nekaj dni pred prejemanjem zdravila Abecma boste prejeli kratek cikel kemoterapije. S tem bodo odstranili obstoječe bele krvne celice.
- Tik pred prejemanjem zdravila Abecma boste prejeli paracetamol in antihistaminik. Na ta način se zmanjša tveganje za reakcije, povezane z infundiranjem, in zvišano telesno temperaturo.

Kako se daje zdravilo Abecma

- Zdravnik bo na podlagi ujemanja podatkov o identiteti bolnika na nalepkah zdravila z vašimi podatki preveril, ali je bilo zdravilo Abecma pripravljeno iz vaše krvi.
- Zdravilo Abecma se daje v obliki kapalne infuzije skozi cevko v veno.

Po dajanju zdravila Abecma

- Še vsaj 4 tedne ostanite v bližini zdravstvene ustanove, kjer ste prejeli zdravilo Abecma.
- V zdravstveni ustanovi vas bodo spremljali vsak dan najmanj 10 dni, da bodo preverili, ali vaše zdravljenje deluje, in vam pomagali, če se pojavijo kakršni koli neželeni učinki. Glejte poglavji 2 in 4.
- Ne darujte krvi, organov, tkiv ali celic za presaditev.

Če izpustite termin za obisk

Čim prej pokličite zdravnika ali zdravstveno ustanovo in se dogovorite za nov termin.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Takoj povejte zdravniku, če po prejemu zdravila Abecma dobite katerega od naslednjih neželenih učinkov. Ti se navadno pojavijo v prvih 8 tednih po infuziji, lahko pa se razvijejo tudi pozneje:

- zvišana telesna temperatura, mrzlica, težave z dihanjem, omotica ali vrtoglavica, siljenje na bruhanje, glavobol, hiter srčni utrip, nizek krvni tlak ali utrujenost – to so lahko simptomi sindroma sproščanja citokinov (CRS - Cytokine Release Syndrome), ki je resno stanje in se lahko konča s smrtjo;
- zmedenost, težave s spominom, težave z govorom ali upočasnen govor, težave z razumevanjem govora, izguba ravnotežja ali koordinacije, dezorientacija, zmanjšana pozornost (zmanjšana zavest) ali prekomerna zaspanost, izguba zavesti, delirij, krči (epileptični napadi), tresenje ali šibkost z izgubo gibanja na eni strani telesa;
- kakršne koli znake okužbe, ki lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, mrzlico ali drgetanje, kašelj, zasoplost, hitro dihanje in hiter srčni utrip;
- občutek velike utrujenosti ali šibkosti ali zasoplosti - ki je lahko znak majhnega števila rdečih krvnih celic (anemija);
- krvavitve ali modrice brez vzroka, vključno s krvavitvami iz nosu ali iz ust ali črevesja, kar je lahko znak majhnega števila krvnih ploščic v krvi.

Če opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika, saj boste morda potrebovali nujno zdravljenje.

Drugi možni neželeni učinki

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- pomanjkanje energije;
- visok krvni tlak;
- zmanjšan apetit;
- zaprtje;
- otečeni gležnji, roke, noge in obraz;
- bolečine v sklepih;
- majhno število belih krvnih celic (nevtrofilci, levkociti in limfociti), ki lahko poveča tveganje za okužbo;
- okužbe, vključno s pljučnico ali okužbami dihal, ust, kože, sečil ali krvi, ki so lahko bakterijske, virusne ali glivične;
- rezultati laboratorijskih preiskav, ki kažejo na nizke ravni protiteles, imenovanih imunoglobulini (hipogamaglobulinemija), ki so pomembni v boju proti okužbam;
- rezultati laboratorijskih preiskav, ki kažejo na znižano raven kalcija, natrija, magnezija, kalija, fosfata ali albumina, kar lahko povzroči utrujenost, šibkost mišic ali krče ali nepravilen srčni utrip;
- rezultati laboratorijskih preiskav, ki kažejo na povišane ravni jetrnih encimov (nenormalni testi delovanja jeter) ali višje ravni beljakovine (C-reaktivni protein) v krvi, ki lahko nakazujejo na vnetje.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- hudo vnetje zaradi aktivacije imunskega sistema, ki lahko povzroči resne poškodbe v telesu;
- težave s spanjem;
- bolečine v mišicah;
- nenormalni telesni gibi ali pomanjkanje koordinacije;
- neenakomeren ali nepravilen srčni utrip;
- tekočina v pljučih;
- nizka raven kisika v krvi, kar lahko povzroči zasoplost, zmedenost ali zaspanost.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Abecma

Naslednje informacije so namenjene samo zdravnikom.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki kasete in na nalepki infuzijske vreče poleg oznake ‚EXP‘.

Shranjujte in prevažajte zamrznjeno v parni fazi tekočega dušika (≤ -130 °C). Ne odtalite zdravila, dokler ni pripravljeno za uporabo. Ne zamrzujte ponovno.

Tega zdravila ne uporabljajte, če je infuzijska vreča poškodovana ali pušča.

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene človeške krvne celice. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material morate zavreči skladno z lokalnimi smernicami za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Abecma

- Učinkovina je idekabtagen viklevcel. Ena infuzijska vreča zdravila Abecma vsebuje celično disperzijo idekabtagen vicleucela v od serije odvisni koncentraciji avtolognih celic T, gensko spremenjenih tako da izražajo anti-BCMA himerni antigenski receptor (CAR-pozitivne viabilne celice T). Ena ali več infuzijskih vreč skupno vsebuje 260–500 x 10⁶ CAR-pozitivnih viabilnih celic T.
- Druge sestavine (pomožne snovi) so Cryostor CS10, natrijev klorid, natrijev glukonat, natrijev acetat trihidrat, kalijev klorid, magnezijev klorid, voda za injekcije. Glejte poglavje 2, »Zdravilo Abecma vsebuje natrij, kalij in DMSO«.

Izgled zdravila Abecma in vsebina pakiranja

Zdravilo Abecma je brezbarvna celična disperzija za infundiranje, dobavljena v eni ali več infuzijskih vrečah, ki so posamično pakirane v kovinsko kaseto. Ena vreča vsebuje od 10 ml do 100 ml celične disperzije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pomembno je, da preberete celotno vsebino tega postopka, preden uporabite zdravilo Abecma.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali njegovo uporabo

- Zdravilo Abecma morate znotraj ustanove prenašati v zaprtih vsebnikih, odpornih proti lomljenju in puščanju.
- To zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Zdravstveni delavci, ki rokujejo z zdravilom Abecma, morajo upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe (nošenje rokavic in zaščitnih očal), da se prepreči morebitni prenos nalezljivih bolezni.

Priprava pred dajanjem

- Pred infuzijo zdravila Abecma morate potrditi, da se bolnikovi podatki ujemajo s podatki bolnika na kaseti zdravila Abecma, infuzijski vreči/infuzijskih vrečah in certifikatu o sprostitvi zdravila za infuzijo (RfIC).
- Če se informacije o bolniku na nalepki infuzijske vreče, specifični za bolnika, ne ujemajo z bolnikom, ki bo zdravilo prejel, infuzijske vreče z zdravilom Abecma ne jemljite iz kasete. Če so med etiketami in identifikacijskimi podatki bolnika kakšne razlike, se morate takoj obrniti na podjetje.
- Če ste za zdravljenje prejeli več kot eno infuzijsko vrečo, vsako infuzijsko vrečo odtalite posamično. Čas odtaljevanja zdravila Abecma in infundiranja morate uskladiti. Čas začetka infuzije morate potrditi vnaprej in ga prilagoditi glede na čas odtaljevanja, tako da bo zdravilo Abecma na voljo za infundiranje, ko bo bolnik pripravljen.

Odtaljevanje

- Infuzijsko vrečo zdravila Abecma vzemite iz kasete in pred odtaljevanjem preglejte celovitost infuzijske vreče, da ugotovite morebitne poškodbe ali razpoke. Če je infuzijska vreča poškodovana ali pušča, zdravila ne smete infundirati in morate vrečo odstraniti skladno z lokalnimi smernicami za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora.
- Infuzijsko vrečo dajte v drugo sterilno vrečo.
- Zdravilo Abecma naj se odtali pri temperaturi približno 37 °C z uporabo odobrene naprave za odtaljevanje ali vodne kopeli, dokler v infuzijski vreči ni več viden led. Vsebino vreče nežno mešajte, da se grude celičnega materiala ločijo. Če ostanejo vidne grude celic, nadaljujte z nežnim mešanjem vsebine vreče. Majhne grudice celičnega materiala je treba ločiti z nežnim ročnim mešanjem. Pred infundiranjem zdravila Abecma ne izpirajte, obračajte in/ali ponovno suspendirajte v novem mediju.

Dajanje zdravila Abecma

- NE uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.
- Intravensko infundiranje zdravila Abecma lahko izvede samo zdravstveni delavec, ki ima izkušnje z bolniki z oslabljenim imunskim odzivom in je pripravljen na obravnavanje anafilakse.
- Zagotovite, da sta tocilizumab in oprema za nujne primere na voljo pred infundiranjem in med obdobjem okrevanja. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi pomanjkanja, ki je navedeno v katalogu primanjkljajev Evropske agencije za zdravila, zagotovite, da so na lokaciji namesto tocilizumaba na voljo ustrezni alternativni ukrepi za zdravljenje CRS.
- Za infundiranje zdravila Abecma se lahko uporablja centralni venski dostop, ta dostop je pri bolnikih s slabim perifernim dostopom priporočljiv.
- Potrdite, da se identiteta bolnika ujema z identifikacijsko oznako bolnika na infuzijski vreči zdravila Abecma.
- Cevke infuzijskega seta pred infuzijo napolnite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.
- Zdravilo Abecma infundirajte v 1 uri od začetka odtaljevanja, tako hitro, kot to dopušča gravitacijski pretok.
- Ko je infundirana celotna vsebina infuzijske vreče, pri enaki hitrosti infundiranja cevke sperite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, da zagotovite vnos celotnega zdravila.
- Pri vseh nadaljnjih infuzijskih vrečah za navedenega bolnika uporabite enak postopek.

Odstranjevanje zdravila Abecma

- Neuporabljeni zdravilo in ves material, ki je bil v stiku z zdravilom Abecma (trdni in tekoči odpadki), je treba obravnavati in odstraniti kot potencialno kužne odpadke skladno z lokalnimi smernicami za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora.

Nenamerna izpostavljenost

- V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalne smernice za ravnanje z materialom človeškega izvora. Delovne površine in materiale, ki so morda prišli v stik z zdravilom Abecma, morate dekontaminirati z ustreznim razkužilom.