

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Abecma 260 - 500 x 10<sup>6</sup> stanica disperzija za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### 2.1 Opći opis

Abecma (idekaptagen vikleucel) je lijek na bazi genetički modificiranih autolognih stanica koji sadrži T-stanice transducirane *ex vivo* primjenom replikacijski nekompetentnog lentivirusnog vektora (LVV) koji kodira kimerični antigenski receptor (engl. *chimeric antigen receptor*, CAR) koji prepoznaje antigen sazrijevanja B-stanica (engl. *B-cell maturation antigen*, BCMA), a sastoji se od mišjeg jednolančanog varijabilnog fragmента (engl. *single chain variable fragment*, scFv) protiv ljudskog BCMA, povezanog s 4-1BB kostimulacijskom domenom i CD3-zeta signalnom domenom.

### 2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Svaka infuzijska vrećica lijeka Abecma specifična za bolesnika sadrži idekaptagen vikleucel u koncentraciji koja ovisi o seriji autolognih T-stanica koje su genetički modificirane da eksprimiraju anti-BCMA kimerični antigenski receptor (CAR-pozitivne vijabilne T-stanice). Lijek se pakira u jednu ili više infuzijskih vrećica koje u cijelosti sadrže disperziju stanica od 260 do 500 x 10<sup>6</sup> CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica suspendiranih u otopini za krioprezervaciju.

Jedna infuzijska vrećica sadrži 10 – 30 ml, 30 – 70 ml ili 55 – 100 ml disperzije za infuziju.

Sastav stanica i konačni broj stanica variraju između pojedinačnih serija za bolesnika. Pored T-stanica, mogu biti prisutne stanice prirodne ubojice (engl. *natural killer*, NK). Kvantitativni podaci o lijeku, uključujući broj infuzijskih vrećica koje je potrebno primijeniti, navedeni su u certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (engl. *release for infusion certificate*, RfIC) smještenom u poklopcu kriospremnika koji se upotrebljava za prijevoz.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 5 % dimetilsulfoksida (DMSO), do 752 mg natrija i do 274 mg kalija po dozi.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za infuziju.

Bezbojna disperzija.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Lijek Abecma indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje dvije terapije, uključujući imunomodulatorni lijek, inhibitor proteasoma i anti-CD38 antitijelo i u kojih je bolest napredovala pri zadnjoj terapiji.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Lijek Abecma mora se primjenjivati u specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi.

Primjena lijeka Abecma mora se započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju zloćudnih hematoloških bolesti i sposobljenog za primjenu i vođenje liječenja bolesnika koji primaju lijek Abecma.

Prije infuzije lijeka Abecma trebaju biti dostupne najmanje jedna doza tocilizumaba za primjenu u slučaju sindroma oslobađanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS) i oprema za hitnu pomoć. Zdravstvena ustanova mora imati pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od svake prethodne doze. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, prije infuzije moraju biti dostupne druge odgovarajuće mjere liječenja CRS-a umjesto tocilizumaba.

#### Doziranje

Lijek Abecma namijenjen je isključivo za autolognu primjenu (vidjeti dio 4.4).

Liječenje se sastoji od jedne doze za infuziju koja sadrži disperziju CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica u jednoj ili više infuzijskih vrećica. Ciljna je doza  $420 \times 10^6$  CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica unutar raspona od 260 do  $500 \times 10^6$  CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica. Dodatne informacije o dozi potrebno je potražiti u popratnom certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC).

#### *Predliječenje (kemoterapija za limfocitnu depleciju)*

Kemoterapija za limfocitnu depleciju koja se sastoji od  $300 \text{ mg/m}^2$  ciklofosfamida intravenski (i.v.) dnevno i  $30 \text{ mg/m}^2$  fludarabina i.v. dnevno mora se primjenjivati tijekom 3 dana. Za informacije o prilagodbi doze kod oštećenja funkcije bubrega vidjeti podatke o propisivanju ciklofosfamida i fludarabina.

Abecma se primjenjuje 2 dana nakon završetka kemoterapije za limfocitnu depleciju, a najviše do 9 dana. Dostupnost lijeka Abecma mora se potvrditi prije početka kemoterapije za limfocitnu depleciju. Ako postoji odgoda infuzije lijeka Abecma za više od 9 dana, prije primanja lijeka Abecma bolesnik mora ponovno primiti kemoterapiju za limfocitnu depleciju nakon najmanje 4 tjedna od posljednje kemoterapije za limfocitnu depleciju.

#### *Premedikacija*

Preporučuje se da se premedikacija paracetamolom (500 do 1000 mg peroralno) i difenhidraminom (12,5 mg i.v. ili 25 do 50 mg peroralno) ili nekim drugim H1-antihistaminikom primjeni otprilike 30 do 60 minuta prije infuzije lijeka Abecma kako bi se smanjile moguće reakcije na infuziju.

Treba izbjegavati profilaktičku primjenu sistemskih kortikosteroida jer primjena može utjecati na aktivnost lijeka Abecma. Terapijske doze kortikosteroida treba izbjegavati 72 sata prije početka kemoterapije za limfocitnu depleciju te nakon infuzije lijeka Abecma, osim za liječenje CRS-a, neuroloških toksičnosti i drugih hitnih slučajeva opasnih po život (vidjeti dio 4.4).

#### *Klinička procjena prije infuzije*

Liječenje lijekom Abecma treba odgoditi u nekih rizičnih skupina bolesnika (vidjeti dio 4.4).

### *Praćenje nakon infuzije*

- Bolesnike je potrebno nadzirati prvih 10 dana nakon infuzije u specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi u odnosu na znakove i simptome CRS-a, neurološke događaje i druge toksičnosti.
- Nakon prvih 10 dana nakon infuzije bolesnika treba nadzirati prema odluci liječnika.
- Bolesnike treba uputiti da ostanu u blizini (unutar 2 sata putovanja) specijalizirane zdravstvene ustanove najmanje 4 tjedna nakon infuzije.

### Posebne populacije

#### *Bolesnici s infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), virusom hepatitisa B (HBV) i virusom hepatitisa C (HCV)*

Nema kliničkog iskustva u bolesnika s aktivnom infekcijom HIV-om, HBV-om ili HCV-om. Probir na HBV, aktivni HIV i aktivni HCV mora se provesti prije prikupljanja stanica za proizvodnju. Materijal dobiven leukaferezom od bolesnika s aktivnom infekcijom HIV-om ili aktivnom infekcijom HCV-om neće se prihvati za proizvodnju lijeka Abecma (vidjeti dio 4.4).

#### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dio 5.1).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Abecma u djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Abecma je samo za intravensku primjenu.

#### *Primjena*

- NE upotrebljavajte filter za leukocitnu depleciju.
- Osigurajte da tocilizumab, ili odgovarajući zamjenski lijek u iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, i oprema za hitnu pomoć budu na raspolaganju prije infuzije i tijekom razdoblja oporavka.
- Za infuziju lijeka Abecma moguće je upotrijebiti središnji venski pristup i preporučuje se u bolesnika sa slabim perifernim pristupom.
- Prije primjene mora se potvrditi da identitet bolesnika odgovara jedinstvenim podacima o bolesniku na infuzijskoj vrećici lijeka Abecma i pratećoj dokumentaciji. Ukupni broj infuzijskih vrećica koji je potrebno primjeniti također mora biti potvrđen specifičnim informacijama o bolesniku na certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC) (vidjeti dio 4.4).

Za detaljne upute o pripremi, primjeni, mjerama koje je potrebno poduzeti u slučaju slučajnog izlaganja i zbrinjavanju lijeka Abecma vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Potrebno je razmotriti kontraindikacije kemoterapije za limfocitnu depleciju.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Sljedivost

Moraju se primjenjivati zahtjevi u pogledu sljedivosti lijekova za naprednu terapiju koji se temelje na stanicama. Kako bi se osigurala sljedivost, naziv lijeka, broj serije i ime liječenog bolesnika moraju se čuvati tijekom razdoblja od 30 godina nakon isteka roka valjanosti lijeka.

##### Autologna primjena

Lijek Abecma namijenjen je isključivo za autolognu primjenu i ni u kojem slučaju ne smije se primijeniti drugim bolesnicima. Lijek Abecma ne smije se primijeniti ako podaci na naljepnicama lijeka i na certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC) ne odgovaraju identitetu bolesnika.

##### Brzoprogresivna bolest

Prije odabira bolesnika za liječenje lijekom Abecma, liječnici moraju razmotriti utjecaj visokorizičnih citogenetičkih abnormalnosti, stadija III prema revidiranom međunarodnom sustavu određivanja stadija (engl. *Revised International Staging System, R-ISS*), prisutnosti ekstramedularnog plazmacitoma ili velikog opterećenja tumorom, posebno za bolesnike koji imaju brzoprogresivnu bolest koja može utjecati na njihovu sposobnost da pravodobno prime infuziju CAR T-stanica. Za ove bolesnike može biti osobito važno optimiziranje terapije premošćivanja. Neki bolesnici možda neće imati koristi od liječenja lijekom Abecma zbog potencijalno povećanog rizika od rane smrti (vidjeti dio 5.1).

##### Razlozi za odgodu liječenja

Zbog rizika povezanih s liječenjem lijekom Abecma, infuziju treba odgoditi do 7 dana ako bolesnik ima bilo koje od sljedećih stanja:

- neriješene ozbiljne štetne događaje (naročito plućne događaje, srčane događaje ili hipotenziju) uključujući one nakon prethodnih kemoterapija
- aktivne infekcije ili upalne poremećaje (uključujući pneumonitis, miokarditis ili hepatitis)
- aktivnu reakciju presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease, GVHD*).

##### Popratna bolest

Bolesnici s aktivnim poremećajem središnjeg živčanog sustava (SŽS) ili neadekvatnom funkcijom bubrega, jetre, pluća ili srca vjerojatno su podložniji posljedicama nuspojava opisanih u nastavku i zahtijevaju posebnu pažnju.

##### Patologija središnjeg živčanog sustava

Nema iskustva u primjeni lijeka Abecma u bolesnika s mijelomom zahvaćenim SŽS-om ili drugim postojećim, klinički relevantnim patologijama SŽS-a.

##### Prethodna transplantacija alogenih matičnih stanica

Ne preporučuje se bolesnicima da prime lijek Abecma unutar 4 mjeseca nakon transplantacije alogenih matičnih stanica zbog potencijalnog rizika od pogoršanja GVHD-a uzrokovanoj lijekom Abecma. Leukaferetu za proizvodnju lijeka Abecma treba provesti najmanje 12 tjedana nakon transplantacije alogenih matičnih stanica.

##### Prethodno liječenje anti-BCMA terapijom

Ograničeno je iskustvo s lijekom Abecma u bolesnika prethodno izloženih terapiji usmjerenoj na BCMA.

Postoje ograničeni podaci o liječenju bolesnika drugom dozom lijeka Abecma. U usporedbi s inicijalnim liječenjem, odgovori na ponovljeno liječenje lijekom Abecma bili su rijetki i manje trajni. Osim toga, u tih su bolesnika zabilježeni smrtni ishodi.

### Sindrom oslobađanja citokina

CRS, uključujući smrtonosne ili po život opasne reakcije, dogodio se nakon infuzije lijeka Abecma. Gotovo svi bolesnici doživjeli su određeni stupanj CRS-a. U kliničkim ispitivanjima medijan vremena do nastupa CRS-a iznosio je 1 dan (raspon: od 1 do 17 dana) (vidjeti dio 4.8).

#### *Praćenje i liječenje CRS-a*

CRS treba identificirati na temelju kliničke prezentacije. Bolesnike treba procijeniti i liječiti zbog drugih uzroka vrućice, hipoksije i hipotenzije. Zabilježeno je da je CRS povezan s nalazima hemofagocitne limfohistiocitoze / sindroma aktivacije makrofaga (HLH/MAS), a fiziologija sindroma može se preklapati. MAS je potencijalno po život opasno stanje, pa bolesnike treba pažljivo nadzirati kako bi se uočila pojava MAS-a. Liječenje MAS-a treba primjeniti u skladu sa smjernicama ustanove.

Jedna doza tocilizumaba po bolesniku mora biti u zdravstvenoj ustanovi i dostupna za primjenu prije infuzije lijeka Abecma. Zdravstvena ustanova mora imati pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od svake prethodne doze. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice, koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, zdravstvena ustanova mora imati pristup drugim odgovarajućim mjerama liječenja CRS-a umjesto tocilizumaba. Bolesnike je potrebno nadzirati prvih 10 dana nakon infuzije lijeka Abecma u specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi u odnosu na znakove i simptome CRS-a. Nakon tih prvih 10 dana, bolesnike treba nadzirati prema odluci liječnika. Bolesnicima je potrebno savjetovati da nakon infuzije ostanu u blizini specijalizirane zdravstvene ustanove (na udaljenosti od 2 sata putovanja) još najmanje 4 tjedna nakon infuzije i da odmah potraže medicinsku pomoć ako im se u bilo kojem trenutku pojave znakovi ili simptomi CRS-a.

Pri prvim znakovima CRS-a potrebno je uvesti liječenje potpornim liječenjem, tocilizumabom ili tocilizumabom i kortikosteroidima, kako je navedeno u tablici 1. Abecma se može nastaviti ekspandirati i perzistirati nakon primjene tocilizumaba i kortikosteroida (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika kod kojih se pojavi CRS, treba pažljivo nadzirati rad srca i organa sve dok se simptomi ne povuku. Kod teškog ili po život opasnog CRS-a, treba razmotriti nadzor na razini jedinice intenzivne njage i potpornu terapiju.

U slučaju sumnje na istodobnu neurološku toksičnost tijekom CRS-a, neurološku toksičnost treba liječiti prema preporukama iz tablice 2 i primjeniti agresivnije intervencije za dvije reakcije navedene u tablicama 1 i 2.

Ranija eskalacija (tj. viša doza kortikosteroida, zamjenski anticitokini, terapije protiv T-stanica) preporučuje se u bolesnika s refraktornim CRS-om unutar 72 sata nakon infuzije lijeka Abecma, karakteriziranim trajnom vrućicom, toksičnošću za ciljne organe (npr. hipoksija, hipotenzija) i/ili nije došlo do poboljšanja stupnja HLH/MAS-a unutar 12 sati nakon intervencije prve linije.

**Tablica 1. Stupnjevanje CRS-a i smjernice za liječenje**

Stupanj CRS <sup>a</sup>	Tocilizumab	Kortikosteroidi
<b>1. stupanj</b> Simptomi zahtijevaju samo simptomatsko liječenje (npr. vrućica, mučnina, umor, glavobolja, mialgija, malaksalost).	Ako nastupe 72 sata ili više nakon infuzije, liječite simptomatski. Ako se pojave manje od 72 sata nakon infuzije i simptomi nisu kontrolirani samo potpornom terapijom, razmotrite primjenu tocilizumaba u dozi od 8 mg/kg i.v. tijekom 1 sata (ne smije prelaziti 800 mg).	—
<b>2. stupanj</b> Simptomi zahtijevaju i reagiraju na umjerenu intervenciju. Potreba za kisikom manja od 40 % FiO <sub>2</sub> ili hipotenzija koja reagira na tekućine ili nisku dozu jednog vazopresora ili toksičnost organa 2. stupnja.	Primijeniti tocilizumab u dozi od 8 mg/kg i.v. tijekom 1 sata (ne smije prelaziti 800 mg).	Razmotriti primjenu 10 mg deksametazona i.v. svakih 12 do 24 sata.
<b>3. stupanj</b> Simptomi zahtijevaju i reagiraju na agresivnu intervenciju. Vrućica, potreba za kisikom veća ili jednaka 40 % FiO <sub>2</sub> ili hipotenzija koja zahtijeva visoku dozu ili više vazopresora ili toksičnost organa 3. stupnja ili transaminitis 4. stupnja.	Primijeniti tocilizumab u dozi od 8 mg/kg i.v. tijekom 1 sata (ne smije prelaziti 800 mg).	Primijeniti deksametazon (npr. 10 mg i.v. svakih 12 sati).
<b>Za 2. i 3. stupanj:</b> Ako nema poboljšanja unutar 24 sata ili dođe do brze progresije, ponovite tocilizumab i povećajte dozu i učestalost primjene deksametazona (20 mg i.v. svakih 6 do 12 sati). Ako nema poboljšanja unutar 24 sata ili uz nastavak brze progresije, prebacite na metilprednizolon u dozi od 2 mg/kg, nakon čega slijedi doza od 2 mg/kg podijeljena 4 puta dnevno. Ako se uvedu steroidi, nastavite sa steroidima tijekom najmanje 3 doze i postupno ih smanjujte tijekom najviše 7 dana. Nakon 2 doze tocilizumaba, razmotrite primjenu zamjenskih anticitokina. Ne prelazite 3 doze tocilizumaba u 24 sata ili ukupno 4 doze.		
<b>4. stupanj</b> Simptomi opasni po život. Zahtjevi za podršku ventilatorom, kontinuiranu venovensku hemodijalizu (CVVHD) ili toksičnost	Primijeniti tocilizumab u dozi od 8 mg/kg i.v. tijekom 1 sata (ne smije prelaziti 800 mg).	Primijeniti deksametazon u dozi od 20 mg i.v. svakih 6 sati.

<b>Stupanj CRS<sup>a</sup></b>	<b>Tocilizumab</b>	<b>Kortikosteroidi</b>
organa stupnja 4 (osim transaminitisa).		

**Za 4. stupanj:**  
Nakon 2 doze tocilizumaba, razmotrite primjenu zamjenskih anticitokina. Ne prelazite 3 doze tocilizumaba u 24 sata ili ukupno 4 doze.  
Ako nema poboljšanja u roku od 24 sata, razmotrite primjenu metilprednizolona (1 do 2 g, ponavljati svaka 24 sata po potrebi; postupno smanjivati kako je klinički indicirano) ili terapije protiv T-stanica kao što je ciklofosfamid 1,5 g/m<sup>2</sup> ili drugo.

<sup>a</sup> Lee i sur., 2014.

### Neurološke nuspojave

Nakon liječenja lijekom Abecma došlo je do neurološke toksičnosti, poput afazije i encefalopatije, koja može biti teška ili opasna po život. Medijan vremena do nastupa prvog događaja neurotoksičnosti bio je 3 dana (raspon: od 1 do 317 dana; jedan bolesnik razvio je encefalopatiju 317. dana kao rezultat pogoršanja pneumonije i kolitisa uzrokovanih bakterijom *Clostridium difficile*). Prijavljen je i parkinsonizam 3. stupnja s odgođenim početkom. Neurološka toksičnost može se pojaviti istodobno s CRS-om, nakon povlačenja CRS-a ili u odsutnosti CRS-a (vidjeti dio 4.8).

#### *Praćenje i liječenje neuroloških toksičnosti*

Bolesnike je potrebno nadzirati prvih 10 dana nakon infuzije lijeka Abecma u specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi u odnosu na znakove i simptome neuroloških toksičnosti. Nakon tih prvih 10 dana, bolesnike treba nadzirati prema odluci liječnika. Bolesnicima je potrebno savjetovati da nakon infuzije ostanu u blizini specijalizirane zdravstvene ustanove (na udaljenosti od 2 sata putovanja) još najmanje 4 tjedna nakon infuzije i da odmah potraže medicinsku pomoć ako im se u bilo kojem trenutku pojave znakovi ili simptomi neurološke toksičnosti.

Ako se sumnja na neurološku toksičnost, liječite prema preporukama iz tablice 2. Potrebno je isključiti druge uzroke neuroloških simptoma. Potpornu terapiju intenzivnom skrbi treba osigurati za teške ili po život opasne neurološke toksičnosti.

U slučaju sumnje na istodobni CRS tijekom reakcije neurološke toksičnosti, liječite ga prema preporukama iz tablice 1 i koristite agresivnije intervencije za dvije reakcije navedene u tablicama 1 i 2.

**Tablica 2. Smjernice za stupnjevanje i liječenje neurološke toksičnosti**

<b>Stupanj neurološke toksičnosti<sup>a</sup></b>	<b>Kortikosteroidi i lijekovi protiv napadaja</b>
<b>1. stupanj</b> Blagi ili asimptomatski	Započnite nesedirajuće lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) za profilaksu protiv napadaja. Ako je prošlo 72 sata ili više nakon infuzije, promatrajte bolesnika. Ako je prošlo manje od 72 sata nakon infuzije i simptomi nisu kontrolirani samo potpornom terapijom, razmotrite primjenu deksametazona u dozi od 10 mg i.v. svakih 12 do 24 sata tijekom 2 do 3 dana.
<b>2. stupanj</b> Umjereni	Započnite nesedirajuće lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) za profilaksu protiv napadaja. Za postojane simptome započnite primjenu deksametazona od 10 mg i.v. svakih 12 sati tijekom 2 do 3 dana ili dulje. Razmotrite postupno smanjivanje

<b>Stupanj neurološke toksičnosti<sup>a</sup></b>	<b>Kortikosteroidi i lijekovi protiv napadaja</b>
	ukupne izloženosti steroidima koja je dulja od 3 dana. Steroidi se ne preporučuju za izolirane glavobolje 2. stupnja. Ako nema poboljšanja nakon 24 sata ili dođe do pogoršanja neurološke toksičnosti, povećajte dozu i/ili učestalost primjene deksametazona do maksimalno 20 mg i.v. svakih 6 sati.
<b>3. stupanj</b> Težak ili medicinski značajan, ali ne neposredno opasan po život; hospitalizacija ili produljenje; onesposobljavajući	Započnite nesedirajuće lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) za profilaksu protiv napadaja. Započnite s primjenom deksametazona od 10 do 20 mg i.v. svakih 8 do 12 sati. Steroidi se ne preporučuju za izolirane glavobolje 3. stupnja. Ako nema poboljšanja nakon 24 sata ili dođe do pogoršanja neurološke toksičnosti, eskalirajte na metilprednizolon (2 mg/kg u udarnoj dozi, nakon čega slijedi 2 mg/kg podijeljeno u 4 puta dnevno; postupno smanjivati unutar 7 dana). Ako se sumnja na cerebralni edem, razmotrite hiperventilaciju i hiperosmolarnu terapiju. Dati visoku dozu metilprednizolona (1 do 2 g, ponavljati svaka 24 sata po potrebi; postupno smanjivati kako je klinički indicirano) i ciklofosfamid 1,5 g/m <sup>2</sup> .
<b>4. stupanj</b> Životno opasno	Započnite nesedirajuće lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) za profilaksu protiv napadaja. Započnite s primjenom deksametazona od 20 mg i.v. svakih 6 sati. Ako nema poboljšanja nakon 24 sata ili dođe do pogoršanja neurološke toksičnosti, eskalirajte na visoku dozu metilprednizolona (1 do 2 g, ponavljati svaka 24 sata po potrebi; postupno smanjivati kako je klinički indicirano). Razmotriti ciklofosfamid 1,5 g/m <sup>2</sup> . Ako se sumnja na cerebralni edem, razmotrite hiperventilaciju i hiperosmolarnu terapiju. Dati visoku dozu metilprednizolona (1 do 2 g, ponavljati svaka 24 sata po potrebi; postupno smanjivati kako je klinički indicirano) i ciklofosfamid 1,5 g/m <sup>2</sup> .

<sup>a</sup> NCI CTCAE v.4 kriteriji za stupnjevanje neuroloških toksičnosti.

### Produljene citopenije

Bolesnici mogu imati produljene citopenije tijekom nekoliko tjedana nakon kemoterapije za limfocitnu depleciju i infuzije lijeka Abecma (vidjeti dio 4.8). Krvna slika mora se nadzirati prije i nakon infuzije lijeka Abecma. Citopenije treba liječiti mijeloidnim faktorom rasta i transfuzijom krvi kao potpornom terapijom u skladu sa smjernicama ustanove.

### Infekcije i febrilna neutropenija

Abecma se ne smije primjenjivati u bolesnika s aktivnim infekcijama ili upalnim poremećajima. U bolesnika su se nakon primanja lijeka Abecma pojavile teške infekcije, uključujući infekcije opasne po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati kako bi se uočili eventualni znakovi i simptomi infekcije prije i nakon infuzije lijeka Abecma i odgovarajuće liječili. Profilaktičke, preemptivne i/ili terapijske protumikrobne lijekove treba davati u skladu sa smjernicama ustanove.

U bolesnika je nakon infuzije lijeka Abecma opažena febrilna neutropenija (vidjeti dio 4.8) i može biti istodobna s CRS-om. U slučaju febrilne neutropenije, potrebno je procijeniti infekciju i liječiti antibioticima širokog spektra, tekućinama i drugim potpornim liječenjem kako je medicinski indicirano.

## Reaktivacija virusa

Nakon primjene lijeka Abecma došlo je do infekcije citomegalovirusom (CMV) koja je uzrokovala pneumoniju i smrt (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati i liječiti zbog infekcije CMV-om u skladu s kliničkim smjernicama.

U bolesnika liječenih lijekovima usmjerenim protiv plazma stanica može doći do reaktivacije HBV-a, zbog čega se u nekim slučajevima pojavljuju fulminantni hepatitis, zatajenje jetre i smrt (vidjeti dio 4.8).

Probir na CMV, HBV, aktivni HIV i aktivni HCV mora se provesti prije prikupljanja stanica za proizvodnju (vidjeti dio 4.2).

## Hipogamaglobulinemija

Aplazija plazma stanica i hipogamaglobulinemija mogu nastupiti u bolesnika koji se liječe lijekom Abecma (vidjeti dio 4.8). Nakon liječenja lijekom Abecma, treba pratiti razine imunoglobulina i liječiti prema smjernicama ustanove, uključujući mjere opreza za infekcije, antibiotsku ili antivirusnu profilaksu i zamjenu imunoglobulina.

## Sekundarne zločudne bolesti

Bolesnici liječeni lijekom Abecma mogu razviti sekundarne zločudne bolesti. Bolesnike treba motriti tijekom cijelog života radi sekundarnih malignih bolesti. U slučaju sekundarne malignosti podrijetla T-stanica, potrebno je kontaktirati tvrtku kako bi se dobole upute o prikupljanju bolesnikovih uzoraka za testiranje.

## Reakcije preosjetljivosti

Kod primjene infuzije lijeka Abecma moguće su alergijske reakcije. Ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, mogu biti uzrokovane dimetilsulfoksidom (DMSO), pomoćnom tvari u lijeku Abecma. Bolesnike koji prije nisu bili izloženi DMSO-u treba pomno pratiti. Vitalne znakove (krvni tlak, srčanu frekvenciju i zasićenost kisikom) i pojavu bilo kakvih simptoma treba provjeravati prije početka infuzije, približno svakih deset minuta tijekom infuzije i svaki sat tijekom sljedeća 3 sata nakon infuzije.

## Prijenos uzročnika infekcije

Iako se lijeku Abecma ispituje sterilnost i prisutnost mikoplazmi, postoji rizik od prijenosa uzročnika infekcije. Stoga zdravstveni radnici koji primjenjuju lijek Abecma moraju pratiti bolesnike kako bi uočili znakove i simptome infekcija nakon liječenja i prema potrebi liječiti ih na odgovarajući način.

## Interferencija s virološkim testiranjem

Zbog ograničenog broja i kratkih sekvenci identičnih genetičkih informacija između lentivirusnog vektora koji se koristi za proizvodnju lijeka Abecma i HIV-a, neki testovi za otkrivanje nukleinske kiseline (engl. *nucleic acid tests*, NAT) virusa HIV-a mogu dati lažno pozitivan rezultat.

## Doniranje krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici na terapiji lijekom Abecma ne smiju donirati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju.

## Dugoročno praćenje

Očekuje se da će bolesnici biti upisani u registar kako bi se bolje razumjela dugoročna sigurnost i djelotvornost lijeka Abecma.

## Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži do 33 mmol (752 mg) natrija po dozi, što odgovara 37,6 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži do 7 mmol (274 mg) kalija po dozi. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili bolesnika na prehrani s ograničenjem unosa kalija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena lijekova za koje se zna da inhibiraju funkciju T-stanica nije formalno ispitivana. Istodobna primjena lijekova za koje se zna da stimuliraju funkciju T-stanica nije ispitivana i učinci nisu poznati.

## Primjena tocilizumaba ili siltuksimaba i kortikosteroida

Nekim su bolesnicima bili potrebni tocilizumab ili siltuksimab i/ili kortikosteroidi za liječenje CRS-a (vidjeti dio 4.8). Liječenje CRS-a primjenom tocilizumaba ili siltuksimaba i/ili kortikosteroida bilo je češće u bolesnika s većom ekspanzijom stanica.

U ispitivanju KarMMA-3, bolesnici s CRS-om liječeni tocilizumabom ili siltuksimabom imali su više razine stanične ekspanzije lijeka Abecma prema izmjerenoj medijanu vrijednosti  $C_{max}$  ( $N = 156$ ) i  $AUC_{0-28\text{dana}}$  ( $N = 155$ ) koji je bio 3,1 puta odnosno 2,9 puta veći nego u bolesnika koji nisu primili tocilizumab ili siltuksimab ( $N = 64$  za  $C_{max}$  i  $N = 63$  za  $AUC_{0-28\text{dana}}$ ). Bolesnici s CRS-om liječeni kortikosteroidima imali su više razine stanične ekspanzije lijeka Abecma prema izmjerenoj medijanu vrijednosti  $C_{max}$  ( $N = 60$ ) i  $AUC_{0-28\text{dana}}$  ( $N = 60$ ) koji je bio 2,3 puta odnosno 2,4 puta veći nego u bolesnika koji nisu primili kortikosteroide ( $N = 160$  za  $C_{max}$  i  $N = 158$  za  $AUC_{0-28\text{dana}}$ ).

Slično tome, u ispitivanju KarMMA, bolesnici s CRS-om liječeni tocilizumabom imali su više razine stanične ekspanzije lijeka Abecma prema izmjerenoj medijanu vrijednosti  $C_{max}$  ( $N = 66$ ) i  $AUC_{0-28\text{dana}}$  ( $N = 65$ ) koji je bio 1,4 puta odnosno 1,6 puta veći nego u bolesnika koji nisu primili tocilizumab ( $N = 61$  za  $C_{max}$  odnosno  $N = 60$  za  $AUC_{0-28\text{dana}}$ ). Bolesnici s CRS-om liječeni kortikosteroidima imali su više razine stanične ekspanzije lijeka Abecma prema izmjerenoj medijanu vrijednosti  $C_{max}$  ( $N = 18$ ) i  $AUC_{0-28\text{dana}}$  ( $N = 18$ ) koji je bio 1,7 puta odnosno 2,2 puta viši nego u bolesnika koji nisu primili kortikosteroide ( $N = 109$  za  $C_{max}$  odnosno  $N = 107$  za  $AUC_{0-28\text{dana}}$ ).

## Živa cjepiva

Sigurnost imunizacije živim virusnim cjepivima tijekom ili nakon terapije lijekom Abecma nije bila ispitana. Kao mjera opreza, cijepljenje živim cjepivima ne preporučuje se tijekom najmanje 6 tjedana prije početka kemoterapije za limfocitnu depleciju, tijekom terapije lijekom Abecma i do imunološkog oporavka nakon liječenja.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi / kontracepcija kod muškaraca i žena

Status trudnoće za žene u reproduktivnoj dobi potrebno je provjeriti testom na trudnoću prije početka liječenja lijekom Abecma.

Za informacije o potrebi za učinkovitom kontracepcijom u bolesnika koji primaju kemoterapiju za limfocitnu depleciju, pogledajte informacije za propisivanje fludarabina i ciklofosfamida.

Nema dovoljno podataka o izloženosti kako bi se pružila preporuka o trajanju kontracepcije nakon liječenja lijekom Abecma.

## Trudnoća

Nema podataka o primjeni idekaptagen vikleucela u trudnica. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti na životinjama s idekaptagen vikleucelom kako bi se procijenilo može li on uzrokovati oštećenje fetusa ako se primjenjuje trudnicama (vidjeti dio 5.3).

Nije poznato ima li idekaptagen vikleucel potencijal za prijenos na fetus. Na temelju mehanizma djelovanja, ako transducirane stanice prolaze kroz posteljicu, mogu uzrokovati toksičnost za fetus, uključujući aplaziju plazma stanica ili hipogamaglobulinemiju. Prema tome, ne preporučuje se uporaba lijeka Abecma kod trudnica ili žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Trudnice treba upoznati s mogućim rizicima za fetus. Trudnoću nakon liječenja lijekom Abecma treba razmotriti s ordinirajućim liječnikom.

Treba razmotriti procjenu razina imunoglobulina kod novorođenčadi majki liječenih lijekom Abecma.

## Dojenje

Nije poznato izlučuju li se stanice idekaptagen vikleucela u majčino mlijeko ili prenose na dojenče. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Žene koje doje treba obavijestiti o mogućem riziku za dojenče.

## Plodnost

Ne postoje podaci o učinku idekaptagen vikleucela na plodnost. U ispitivanjima na životinjama nisu procjenjivani učinci idekaptagen vikleucela na plodnost mužjaka i ženki.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Abecma može značajno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Zbog mogućih neuroloških nuspojava, uključujući izmijenjen mentalni status ili napadaje s lijekom Abecma, bolesnici koji prime lijek Abecma trebaju se suzdržati od upravljanja vozilima ili rukovanja teškim ili potencijalno opasnim strojevima najmanje 8 tjedana nakon infuzije lijeka Abecma ili do povlačenja neuroloških nuspojava.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Podaci o sigurnosti opisani u ovom dijelu odražavaju izloženost lijeku Abecma u ispitivanjima KarMMA, CRB-401 i KarMMA-3 u kojima je 409 bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom primalo lijek Abecma. U ispitivanjima KarMMA (N = 128) i CRB-401 (N = 56), medijan trajanja praćenja (od infuzije lijeka Abecma do datuma prestanka prikupljanja podataka) iznosio je 20,8 mjeseci. U ispitivanju KarMMA-3 (N = 225), medijan trajanja praćenja iznosio je 29,3 mjeseca.

Najčešće nuspojave ( $\geq 20\%$ ) uključivale su CRS (84,6 %), neutropeniju (80,0 %), anemiju (63,6 %), trombocitopeniju (55,0 %), infekcije - neodređeni patogen (43,8 %), hipofosfatemiju (33,3 %), proljev (33,0 %), leukopeniju (32,8 %), hipokalemiju (32,0 %), umor (29,8 %), mučninu (28,1 %), limfopeniju (26,9 %), pireksiju (24,7 %), infekcije - virusne (23,2 %), glavobolju (22,5 %), hipokalcemiju (22,0 %), hipomagnezemiju (21,3 %) i artralgiju (20,0 %); drugi česti štetni događaji koji su se pojavljivali s manjom učestalosti, a smatrani su klinički važnima uključivali su hipotenziju (18,6 %), infekciju gornjeg dišnog sustava (15,6 %), hipogamaglobulinemiju (13,7 %), febrilnu neutropeniju (11,2 %), upalu pluća (11,0 %), tremor (5,6 %), somnolenciju (5,6 %), encefalopatiju (3,4 %), sinkopu (3,2%) i afaziju (2,9 %).

Ozbiljne nuspojave pojavile su se u 57,2 % bolesnika. Najčešće ozbiljne nuspojave ( $\geq 5\%$ ) uključivale su CRS (10,3 %) i upalu pluća (7,1 %); drugi ozbiljni štetni događaji koji su se pojavljivali

s nižom učestalosti, a smatrani su klinički važnima uključuju febrilnu neutropenu (4,2 %), pireksiju (3,7 %), neutropenu (2,7 %), sepsu (2,7 %), konfuzno stanje (2,4 %), hemofagocitnu limfohistiocitozu (1,7 %), trombocitopeniju (1,5 %), encefalopatiju (1,5 %), dispneju (1,5 %), napadaj (1,0 %), izmijenjeno mentalno stanje (1,0 %), hipoksiju (0,7 %) i diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (0,5 %).

Najčešće nuspojave 3. ili 4. stupnja ( $\geq 5\%$ ) bile su neutropena (77,3 %), anemija (50,9 %), trombocitopenija (42,5 %), leukopenija (31,5 %), limfopenija (25,9 %), hipofosfatemija (19,8 %), infekcije - neodređeni patogen (15,2 %), febrilna neutropena (10,5 %), infekcije - virusne (7,6 %), upala pluća (6,8 %), hipertenzija (6,6 %), hipokalcemija (5,6 %) i infekcije - bakterijske (5,4 %).

Nuspojave 3. ili 4. stupnja opažene su češće unutar početnih 8 tjedana nakon infuzije (93,2 %) u usporedbi s nakon 8 tjedana nakon infuzije (58,1 %). Najčešće prijavljene nuspojave 3. ili 4. stupnja prijavljene unutar prvih 8 tjedana nakon infuzije bile su neutropena (75,8 %), anemija (47,4 %), trombocitopenija (38,6 %), leukopenija (30,3 %), limfopenija (23,5 %) i hipofosfatemija (18,3 %).

#### Tablični popis nuspojava

U tablici 3 sažeto su prikazane nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima provedenim u 409 bolesnika liječenih lijekom Abecma unutar dopuštenog raspona doza od 150 do  $540 \times 10^6$  CAR-pozitivnih T-stanica (odgovarajuće raspone doza CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica u ispitivanju KarMMA vidjeti u tablici 6 u dijelu 5.1). Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema padajućoj ozbiljnosti.

**Tablica 3. Nuspojave zabilježene u bolesnika liječenih lijekom Abecma**

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost svih stupnjeva
Infekcije i infestacije <sup>a</sup>	infekcije – bakterijske infekcije – virusne infekcije – neodređeni patogen infekcije – gljivične	vrlo često vrlo često vrlo često često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropena leukopenija trombocitopenija febrilna neutropena limfopenija anemija diseminirana intravaskularna koagulacija	vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često često
Poremećaji imunološkog sustava	sindrom oslobođanja citokina hipogamaglobulinemija hemofagocitna limfohistiocitoza*	vrlo često vrlo često često

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost svih stupnjeva
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipofosfatemija hipokalemija hiponatrijemija hipokalcijemija hipoalbuminemija smanjen apetit hipomagnezijemija	vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često
Psihijatrijski poremećaji	nesanica delirij <sup>b</sup>	vrlo često često
Poremećaji živčanog sustava	encefalopatija <sup>c</sup> glavobolja* omaglica <sup>d</sup> afazija <sup>e</sup> ataksija <sup>f</sup> motorička disfunkcija <sup>g</sup> tremor napadaj hemipareza	vrlo često vrlo često vrlo često često često često često često manje često
Srčani poremećaji	tahikardija* fibrilacija atrija*	vrlo često često
Krvožilni poremećaji	hipertenzija hipotenzija* <sup>h</sup>	vrlo često vrlo često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja kašalj plućni edem hipoksija*	vrlo često vrlo često često često
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje proljev mučnina konstipacija gastrointestinalno krvarenje <sup>i</sup>	vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija mialgija	vrlo često često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija* umor <sup>j</sup> edem <sup>k</sup> zimica* astenija	vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često često
Pretrage	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi povišene vrijednosti c-reaktivnog proteina*	vrlo često vrlo često često često

\* Događaj koji je prijavljen kao manifestacija CRS-a.

<sup>a</sup> Štetni događaji klasificirani u Infekcije i infestacije razvrstani su prema tipu patogena i odabranim kliničkim sindromima.

<sup>b</sup> Delirij uključuje delirij, dezorientiranost, agitaciju, halucinacije, nemir.

<sup>c</sup> Encefalopatija uključuje amneziju, bradifreniju, kognitivni poremećaj, stanje konfuzije, sniženu razinu svijesti, poremećaj pozornosti, diskalkuliju, disgrafiju, encefalopatiju, nekoherantan govor, letargiju, oštećenje pamćenja, mentalno oštećenje, promjene u mentalnom stanju, metaboličku encefalopatiju, neurotoksičnost, somnolenciju, stupor.

<sup>d</sup> Omaglica uključuje omaglicu, presinkopu, sinkopu, vrtoglavicu.

<sup>e</sup> Afazija uključuje afaziju, dizartriju, spor govor i poremećaj govora.

<sup>f</sup> Ataksija uključuje ataksiju, dismetriju, poremećaj hoda.

<sup>g</sup> Motorička disfunkcija uključuje motoričku disfunkciju, mišićne grčeve, mišićnu slabost, parkinsonizam.

<sup>h</sup> Hipotenzija uključuje hipotenziju, ortostatsku hipotenziju.

<sup>i</sup> Gastrointestinalno krvarenje uključuje gastrointestinalno krvarenje, krvarenje desni, hematoheziju, krvarenje hemoroida, melenu, krvarenje iz usta.

<sup>j</sup> Umor obuhvaća umor, slabost.

<sup>k</sup> Edem obuhvaća edem, periferni edem, edem lica, generalizirani edem, periferno oticanje.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Sindrom oslobođanja citokina*

U objedinjenim ispitivanjima (KarMMA, CRB-401 i KarMMA-3) CRS se pojavio u 84,6 % bolesnika koji su primili lijek Abecma. CRS 3. stupnja ili višeg (Lee i sur., 2014) pojavio se u 5,1 % bolesnika, a CRS sa smrtnim ishodom (5. stupanj) prijavljen je kod 0,7 % bolesnika. Medijan vremena do početka, bilo kojeg stupnja, iznosio je 1 dan (raspon: od 1 do 17 dana), a medijan trajanja CRS-a iznosio je 4 dana (raspon: od 1 do 63 dana).

Najčešće manifestacije CRS-a ( $\geq 10\%$ ) uključivale su pireksiju (82,6 %), hipotenziju (29,1 %), tahikardiju (24,7 %), zimicu (18,8 %), hipoksiju (15,9 %), glavobolju (11,2 %) i povišenje C-reaktivnog proteina (10,5 %). Događaji 3. ili višeg stupnja koji se mogu opaziti u vezi s CRS-om bili su fibrilacija atrija, sindrom kapilarnog curenja, hipotenzija, hipoksija i HLH/MAS.

Od 409 bolesnika, 59,7 % bolesnika primilo je tocilizumab; 37,2 % primilo je jednu dozu, a 22,5 % primilo je više od 1 doze tocilizumaba za lijeчењe CRS-a. Sveukupno, 22,7 % bolesnika primilo je najmanje 1 dozu kortikosteroida za liječeњe CRS-a. Od 92 bolesnika koji su u ispitivanjima KarMMA i CRB-401 primili ciljnu dozu od  $450 \times 10^6$  CAR-pozitivnih T-stanica, 54,3 % bolesnika primilo je tocilizumab, a 22,8 % primilo je najmanje 1 dozu kortikosteroida za liječeњe CRS-a. Od 225 bolesnika u ispitivanju KarMMA-3 koji su primili infuziju lijeka Abecma, 71,6 % bolesnika primilo je tocilizumab, a 28,4 % primilo je najmanje 1 dozu kortikosteroida za liječeњe CRS-a. Vidjeti dio 4.4 za smjernice o praćenju i zbrinjavanju.

#### *Neurološke nuspojave*

U objedinjenim ispitivanjima, od 409 bolesnika, neovisno o pripisivanju neurotoksičnosti prema mišljenju ispitivača, najčešće neurološke ili psihijatrijske nuspojave ( $\geq 5\%$ ) uključivale su glavobolju (22,5 %), omaglicu (12,5 %), konfuzno stanje (11,0 %), nesaniku (10,3 %), anksioznost (5,9 %), tremor (5,6 %) i somnolenciju (5,6 %). Ostale neurološke nuspojave koje su se pojavljivale u nižoj učestalosti, a koje su se smatrale klinički važnima, uključivale su encefalopatiju (3,4 %) i afaziju (2,9 %).

Neurotoksičnost koju su identificirali ispitivači, što je bila primarna metoda procjene neurotoksičnosti povezane s CAR T-stanicama u ispitivanjima KarMMA i KarMMA-3, pojavila se u 57 (16,1 %) od 353 bolesnika koji su primali lijek Abecma, uključujući 3. ili 4. stupanj kod 3,1 % bolesnika (bez događaja 5. stupnja). Medijan vremena do nastupa prvog događaja iznosio je 3 dana (raspon: od 1 do 317 dana; jedan bolesnik razvio je encefalopatiju 317. dana kao posljedicu pogoršanja pneumonije i kolitisa uzrokovano bakterijom *Clostridium difficile*). Medijan trajanja iznosio je 3 dana (raspon: od 1 do 252 dana; jedan bolesnik razvio je neurotoksičnost [najvišeg 3. stupnja] 43 dana nakon ide-cel infuzije, koja se povukla nakon 252 dana). Ukupno je 7,1 % bolesnika primilo najmanje 1 dozu kortikosteroida za liječeњe neurotoksičnosti povezane s CAR T-stanicama.

U ispitivanju KarMMA 7,8 % bolesnika primilo je najmanje 1 dozu kortikosteroida za liječeњe neurotoksičnosti povezane s CAR T-stanicama pri svim ciljanim razinama doza, dok je pri ciljnoj dozi od  $450 \times 10^6$  CAR-pozitivnih T-stanica najmanje 1 dozu kortikosteroida primilo 14,8 % bolesnika.

U ispitivanju KarMMA-3, od svih bolesnika koji su primili infuziju lijeka Abecma u ciljanom rasponu doza, najmanje 1 dozu kortikosteroida za liječeњe neurotoksičnosti povezane s CAR T-stanicama primilo je 6,7 % bolesnika.

Od 353 bolesnika u ispitivanjima KarMMA i KarMMA-3, najčešće manifestacije neurotoksičnosti koju je identificirao ispitivač ( $\geq 2\%$ ) uključivale su konfuzno stanje (8,5 %), encefalopatiju (3,4 %), somnolenciju (2,8 %), afaziju (2,5 %), tremor (2,3 %), poremećaj pozornosti (2,0 %) i disgrafiju (2,0 %). Vidjeti dio 4.4 za smjernice o praćenju i zbrinjavanju.

### *Febrilna neutropenija i infekcije*

U objedinjenim ispitivanjima, infekcije su se pojavile u 62,8 % bolesnika. Infekcije 3. ili 4. stupnja pojavile su se u 23,2 % bolesnika. Infekcije 3. i 4. stupnja s neodređenim patogenom pojavile su se u 15,2 %, virusne infekcije u 7,6 %, bakterijske infekcije u 4,6 %, a gljivične infekcije u 1,2 % bolesnika. Infekcije sa smrtnim ishodom s neodređenim patogenom prijavljene su u 2,0 % bolesnika, 0,7 % bolesnika imalo je gljivičnu ili virusnu infekciju sa smrtnim ishodom, a 0,2 % bolesnika imalo je bakterijsku infekciju sa smrtnim ishodom. Vidjeti dio 4.4 za smjernice o praćenju i zbrinjavanju.

Febrilna neutropenija (3. ili 4. stupnja) opažena je u 10,8 % bolesnika nakon infuzije lijeka Abecma. Febrilna neutropenija može biti istodobna s CRS-om. Vidjeti dio 4.4 za smjernice o praćenju i zbrinjavanju.

### *Produljena citopenija*

Bolesnici mogu imati produljene citopenije nakon kemoterapije za limfocitnu depleciju i infuzije lijeka Abecma. U objedinjenim ispitivanjima, u 38,2 % od 395 bolesnika koji su imali neutropeniju 3. ili 4. stupnja i 71,3 % od 230 bolesnika koji su imali trombocitopeniju 3. ili 4. stupnja tijekom prvog mjeseca nakon infuzije lijeka Abecma, nisu se povukle do posljednje procjene tijekom prvog mjeseca. Od 151 bolesnika s neutropenijom koja se nije povukla do prvog mjeseca, 88,7 % ih se oporavilo od neutropenije 3. ili 4. stupnja s medijanom vremena za oporavak od infuzije lijeka Abecma od 1,9 mjeseci. Od 164 bolesnika s trombocitopenijom koja nije riješena do prvog mjeseca, 79,9 % oporavilo se od trombocitopenije 3. ili 4. stupnja s medijanom vremena do oporavka od 2,0 mjeseca. Vidjeti dio 4.4 za smjernice o praćenju i zbrinjavanju.

### *Hipogamaglobulinemija*

Hipogamaglobulinemija je prijavljena u 13,7 % bolesnika liječenih lijekom Abecma u objedinjenim ispitivanjima, s medijanom vremena do pojave od 90 dana (raspon: od 1 do 326 dana). Vidjeti dio 4.4 za smjernice o praćenju i zbrinjavanju.

### Imunogenost

Abecma može izazvati pojavu anti-CAR antitijela. U kliničkim je ispitivanjima humoralna imunogenost lijeka Abecma izmjerena utvrđivanjem anti-CAR antitijela u serumu prije i nakon primjene. U objedinjenim ispitivanjima KarMMA, CRB-401 i KarMMA-3, 3,2 % bolesnika imalo je pozitivan rezultat testa na anti-CAR antitijela prije infuzije, a anti-CAR antitijela nakon infuzije otkrivena su u 56,2 % bolesnika. Nema dokaza da prisutnost anti-CAR antitijela prije ili nakon infuzije utječe na staničnu ekspanziju, sigurnost ili učinkovitost lijeka Abecma.

### Prijavljanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

## **4.9 Predoziranje**

Podaci o predoziranju lijekom Abecma su ograničeni.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XL07.

## Mehanizam djelovanja

Abecma je terapija T-stanicama pozitivnim na kimerični antigenski receptor (CAR) koja cilja na antigen sazrijevanja B-stanica (BCMA), koji se eksprimira na površini normalnih i malignih stanica plazme. Konstrukcija CAR-a uključuje anti-BCMA scFv-ciljajući domenu za specifičnost antiga, transmembransku domenu, domenu za aktivaciju T-stanica CD3-zeta i kostimulacijsku domenu 4-1BB. Antigen-specifična aktivacija lijeka Abecma rezultira proliferacijom CAR-pozitivnih T-stanica, lučenjem citokina i naknadnim citolitičkim ubijanjem stanica koje eksprimiraju BCMA.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

### *KarMMA-3*

Ispitivanje KarMMA-3 bilo je otvoreno, multicentrično, randomizirano, kontrolirano ispitivanje u kojemu se procjenjivala djelotvornost i sigurnost lijeka Abecma u usporedbi sa standardnim režimima liječenja u odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno primili između dva i četiri režima terapije protiv mijeloma, uključujući imunomodulatorni lijek, inhibitor proteasoma i daratumumab, i koji su bili refraktorni na posljednji režim antimijelomske terapije. Standardni režim liječenja određen je svakom bolesniku prije randomizacije, ovisno o bolesnikovoj posljednjoj terapiji protiv mijeloma. Standardni režimi sastojali su se od daratumumaba, pomalidomida, deksametazona (DPd), daratumumaba, bortezomiba, deksametazona (DVd), iksazomiba, lenalidomida, deksametazona (IRd), karfilzomiba, deksametazona (Kd) ili elotuzumaba, pomalidomida, deksametazona (EPd). U bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala lijek Abecma, dodijeljeni standardni režim trebao je poslužiti kao terapija premošćivanja, ako je to bilo klinički indicirano.

U ispitivanje su bili uključeni bolesnici koji su postigli odgovor (minimalni odgovor ili bolji) na najmanje 1 prethodni režim liječenja i imali su funkcionalni status ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 ili 1. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici kojima je mijelomom bio zahvaćen SŽS, s poremećajima SŽS-a (kao što su napadaji) u povijesti bolesti, prethodnim transplantacijama alogenih matičnih stanica ili prethodnim bilo kakvim liječenjem protiv karcinoma temeljenim na genskoj terapiji, liječeni staničnom terapijom protiv raka u fazi istraživanja ili terapijom usmjerrenom na BCMA, bolesnici koji se trenutačno liječe imunosupresivima, oni kojima su vrijednosti klirensa kreatinina u serumu  $< 45 \text{ ml/min}$ , aspartat aminotransferaze (AST) ili alanin aminotransferaze (ALT) u serumu  $> 2,5$  puta veća od gornje granice normale i ejekcijska frakcija lijeve klijetke (LVEF)  $< 45\%$ . Bolesnici su također bili isključeni ako je apsolutni broj neutrofila iznosio  $< 1000/\mu\text{l}$  i broj trombocita  $< 75\,000/\mu\text{l}$  u bolesnika u kojih su plazma stanice činile  $< 50\%$  stanica s jezgrom u koštanoj srži i broj trombocita  $< 50\,000/\mu\text{l}$  u bolesnika u kojih su plazma stanice činile  $\geq 50\%$  stanica s jezgrom u koštanoj srži.

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2 : 1 u skupinu predviđenu za primanje lijeka Abecma ( $N = 254$ ) ili u skupinu za liječenje relapsnog i refraktornog multiplog mijeloma standardnim režimima ( $N = 132$ ). Randomizacija je bila stratificirana po dobi, broju prethodnih terapijskih režima protiv mijeloma i citogenetičkim abnormalnostima visokog rizika. Bolesnici liječeni standardnim režimima mogli su primiti lijek Abecma u slučaju potvrđenog napredovanja bolesti.

Bolesnici koji su randomizirani u skupinu za lijek Abecma trebali su primiti kemoterapiju za limfocitnu depleciju koja se sastojala od ciklofosfamida ( $300 \text{ mg/m}^2$  i.v. infuzije dnevno tijekom 3 dana) i fludarabina ( $30 \text{ mg/m}^2$  i.v. infuzije dnevno tijekom 3 dana) s početkom 5 dana prije ciljanog dana infuzije lijeka Abecma. Između afereze i 14. dana prije početka kemoterapije za limfocitnu depleciju bio je dopušten do 1 ciklus terapije protiv karcinoma za kontrolu bolesti (terapija premošćivanja) koja je uključivala DPd, DVd, IRd, Kd ili Epd.

Od 254 bolesnika randomiziranih u skupinu za primanje lijeka Abecma, leukaferezi je podvrgnuto 249 (98 %) bolesnika, a lijek Abecma primilo je 225 (88,6 %) bolesnika. Od tih 225 bolesnika, 192 (85,3 %) bolesnika primilo je terapiju premošćivanja. Dvadeset i devet bolesnika nije primilo lijek Abecma zbog smrti ( $n = 4$ ), štetnog događaja ( $n = 5$ ), povlačenja bolesnika iz ispitivanja ( $n = 2$ ),

odluke liječnika (n = 7), neispunjene kriterije za liječenje kemoterapijom za limfocitnu depleciju (n = 8) ili greške u proizvodnji lijeka (n = 3).

Dopušteni raspon doze iznosio je od 150 do  $540 \times 10^6$  CAR-pozitivnih T-stanica. Medijan stvarno primljene doze bio je  $445,3 \times 10^6$  CAR-pozitivnih T-stanica (raspon: od 174,9 do  $529,0 \times 10^6$  CAR-pozitivnih T-stanica). Medijan vremena od leukaferize do dostupnosti lijeka iznosio je 35 dana (raspon: od 24 do 102 dana), a medijan vremena od leukaferize do infuzije bio je 49 dana (raspon: od 34 do 117 dana).

Od 132 bolesnika randomizirana na standardne režime, liječeno je 126 (95,5 %) bolesnika. Šest bolesnika prekinulo je sudjelovanje bez liječenja zbog progresije bolesti (n = 1), povlačenja iz ispitanja (n = 3) ili odluke liječnika (n = 2). Bolesnicima koji su liječeni standardnim režimima bilo je dopušteno primiti lijek Abecma na zahtjev ispitača, nakon što je neovisno povjerenstvo potvrđilo napredovanje bolesti na temelju kriterija međunarodne radne skupine za mijelom (engl. *International Myeloma Working Group, IMWG*) i potvrđilo prikladnost bolesnika. Od prikladnih bolesnika, leukaferizi je podvrgnuto 69 (54,8 %) bolesnika, a lijek Abecma primilo je 60 (47,6 %) bolesnika.

Tablica 4 sažeto prikazuje početne karakteristike bolesnika i bolesti u ispitanju KarMMa-3.

**Tablica 4. Početni demografski podaci / karakteristike bolesti u bolesnika u ispitanju KarMMa-3**

Karakteristike	Abecma (N = 254)	Standardni režimi (N = 132)
<b>Dob (godine)</b>		
medijan (min., maks.)	63 (30; 81)	63 (42; 83)
≥ 65 godina, n (%)	104 (40,9)	54 (40,9)
≥ 75 godina, n (%)	12 (4,7)	9 (6,8)
<b>Spol, muški, n (%)</b>	156 (61,4)	79 (59,8)
<b>Rasa, n (%)</b>		
azijska	7 (2,8)	5 (3,8)
crna	18 (7,1)	18 (13,6)
bijela	172 (67,7)	78 (59,1)
<b>ECOG funkcionalni status, n (%)<sup>a</sup></b>		
0	120 (47,2)	66 (50,0)
1	133 (52,4)	62 (47,0)
2	0	3 (2,3)
3	1 (0,4)	1 (0,8)
<b>Bolesnici s ekstramedularnim plazmacitomom, n (%)</b>	61 (24,0)	32 (24,2)
<b>Vrijeme od početne dijagnoze (godine)</b>		
n	251	131
medijan (min., maks.)	4,1 (0,6; 21,8)	4,0 (0,7; 17,7)
<b>Prethodna transplantacija matičnih stanica, n (%)</b>	214 (84,3)	114 (86,4)
<b>Početna citogenetička abnornormalnost, n (%)<sup>b</sup></b>		
visokog rizika <sup>c</sup>	107 (42,1)	61 (46,2)
nije visokog rizika	114 (44,9)	55 (41,7)
procjena nije moguća / nedostaje	33 (13,0)	16 (12,1)

Karakteristike	Abecma (N = 254)	Standardni režimi (N = 132)
<b>Stadij prema revidiranom ISS-u na početku (izvedeno)<sup>d</sup>, n (%)</b>		
stadij I	50 (19,7)	26 (19,7)
stadij II	150 (59,1)	82 (62,1)
stadij III	31 (12,2)	14 (10,6)
nepoznato	23 (9,1)	10 (7,6)
<b>Distribucija prethodnih režima protiv mijeloma, n (%)</b>		
2	78 (30,7)	39 (29,5)
3	95 (37,4)	49 (37,1)
4	81 (31,9)	44 (33,3)
<b>Refraktorni status na prethodne vrste terapija, n (%)</b>		
imunomodulatorni lijekovi	224 (88,2)	124 (93,9)
inhibitor proteasoma	189 (74,4)	95 (72,0)
anti-CD38 antitijela	242 (95,3)	124 (93,9)
<b>Trostruko refraktorni<sup>e</sup>, n (%)</b>	164 (64,6)	89 (67,4)

ECOG = Istočna suradna skupina za onkologiju (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*); ISS = međunarodni sustav za određivanje stadija

<sup>a</sup> Svi ispitanici imali su ECOG rezultat 0 ili 1 na probiru, ali je ECOG rezultat na početku ispitivanja mogao biti >1.

<sup>b</sup> Početna citogenetička abnormalnost temeljila se na početnoj citogenetici prema središnjem laboratoriju, ako je bila dostupna. Ako nalazi središnjeg laboratorija nisu bili dostupni ili nisu bili poznati, upotrijebljena je citogenetika prije probira.

<sup>c</sup> Visoki rizik definiran je kao delecija u kromosomu 17p (del[17p]), translokacija koja uključuje kromosome 4 i 14 (t[4;14]) ili translokacija koja uključuje kromosome 14 i 16 (t[14;16]).

<sup>d</sup> Revidirani ISS izведен je iz početnog stadija prema ISS-u, citogenetičke abnormalnosti i laktat dehidrogenaze u serumu.

<sup>e</sup> Trostruko refraktoran definira se kao refraktoran na imunomodulatorni lijek, inhibitor proteasoma i anti-CD38 antitijelo.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez napredovanja bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) prema ujednačenim kriterijima IMWG-a za procjenu odgovora kod multiplog mijeloma, koje je utvrdilo neovisno povjerenstvo. Ostale mjere djelotvornosti uključivale su ukupnu stopu odgovora (engl. *overall response rate*, ORR), ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) i ishode prema samoprocjeni bolesnika. Na unaprijed određenoj interim analizi provedenoj s 80 % informacija pri medijanu trajanja praćenja od 18,6 mjeseci, skupina koja je primala lijek Abecma pokazala je statistički značajno poboljšanje PFS-a u usporedbi sa skupinom liječenom standardnim režimima; HR = 0,493 (95 % CI: 0,38; 0,65, dvostrana p-vrijednost < 0,0001). Rezultati kasnije primarne analize (prikazani u tablici 5 i na slici 1), s medijanom trajanja praćenja od 30,9 mjeseci, podudarali su se s onima interim analize.

**Tablica 5. Sažeti rezultati djelotvornosti u ispitivanju KarMMA-3 (populacija planirana za liječenje)**

	Skupina Abecma (N = 254)	Skupina za liječenje standardnim režimima (N = 132)
<b>Preživljenje bez napredovanja bolesti</b>		
broj događaja, n (%)	184 (72,4)	105 (79,5)
medijan, mjeseci [95 % CI] <sup>a</sup>	13,8 [11,8; 16,1]	4,4 [3,4; 5,8]
omjer hazarda [95 % CI] <sup>b</sup>	0,49 [0,38; 0,63]	

	<b>Skupina Abecma (N = 254)</b>	<b>Skupina za liječenje standardnim režimima (N = 132)</b>
<b>Ukupna stopa odgovora</b>		
n (%)	181 (71,3)	56 (42,4)
95 % CI (%) <sup>c</sup>	(65,7; 76,8)	(34,0; 50,9)
CR ili bolje (sCR+CR)	111 (43,7)	7 (5,3)
sCR	103 (40,6)	6 (4,5)
CR	8 (3,1)	1 (0,8)
VGPR	45 (17,7)	15 (11,4)
PR	25 (9,8)	34 (25,8)
<b>DOR ako je CR najbolji odgovor</b>		
N	<b>111</b>	<b>7</b>
medijan, mjeseci [95 % CI]	15,7 [12,1; 22,1]	24,1 [4,6; NP]
<b>DOR ako je PR najbolji odgovor</b>		
N	<b>181</b>	<b>56</b>
medijan, mjeseci [95 % CI]	16,5 [12,0; 19,4]	9,7 [5,4; 15,5]
<b>Negativan MRD status prema NGS-u i ≥ CR</b>		
MRD, stopa negativnosti, n (%) <sup>d</sup>	57 (22,4)	1 (0,8)
95 % CI (%) <sup>c</sup>	(17,3; 27,6)	(0,0; 2,2)

CI = interval pouzdanosti; CR = potpuni odgovor (engl. *complete response*); DOR = trajanje odgovora; MRD = minimalna rezidualna bolest (engl. *minimal residual disease*); PR = djelomičan odgovor (engl. *partial response*); sCR = strogo potpuni odgovor (engl. *stringent complete response*); VGPR = vrlo dobar djelomičan odgovor (engl. *very good partial response*).

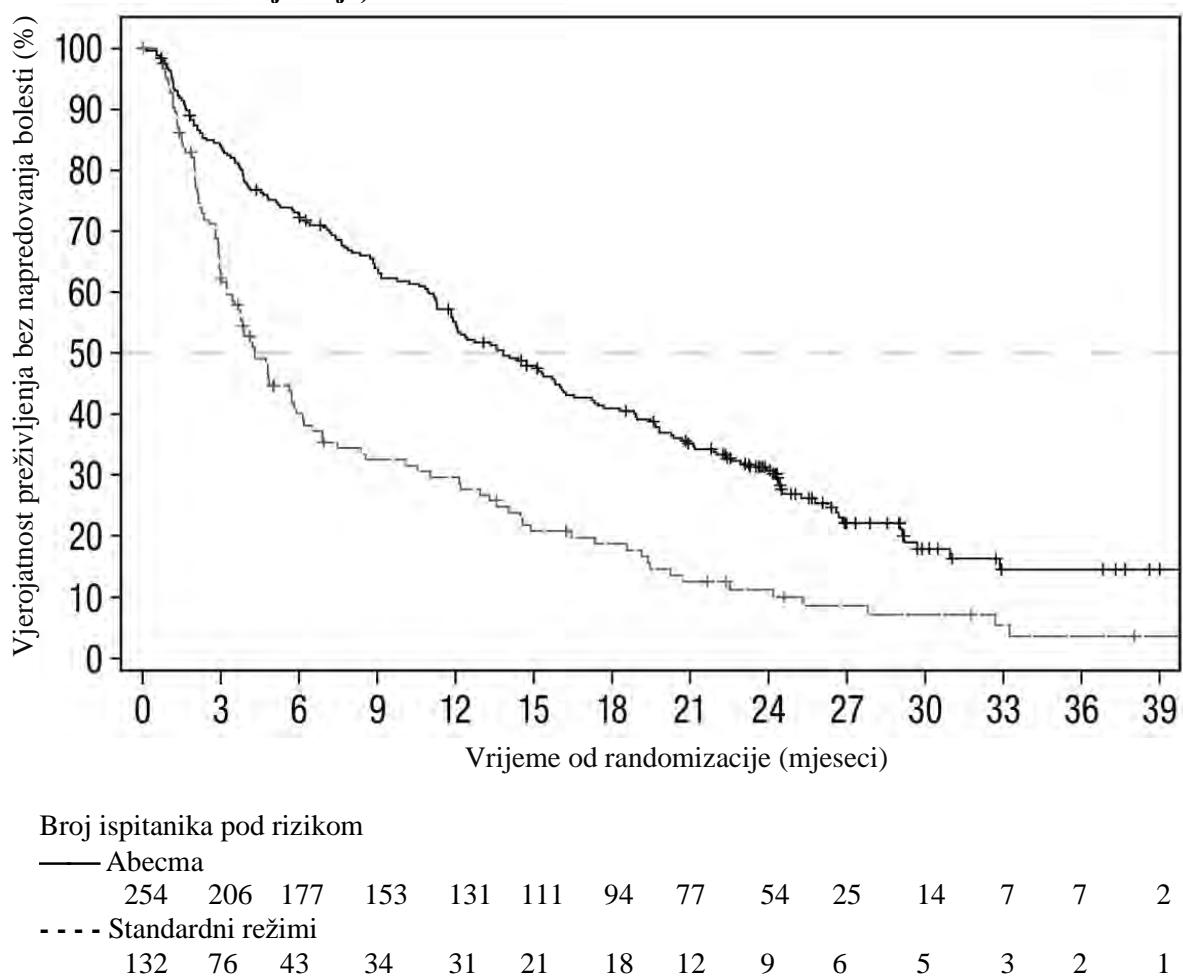
<sup>a</sup> Kaplan-Meierova procjena

<sup>b</sup> Na temelju stratificiranog univarijantnog Coxova modela proporcionalnih hazarda.

<sup>c</sup> Dvostrani Waldov interval pouzdanosti

<sup>d</sup> Negativan nalaz minimalne rezidualne bolesti (MRD) definiran je kao udio svih bolesnika u populaciji planiranoj za liječenje (ITT) koji su postigli potpuni odgovor (CR) ili strogo potpuni odgovor (*stringent CR*) i u kojih je nalaz minimalne rezidualne bolesti bio negativan u bilo kojoj vremenskoj točki unutar 3 mjeseca prije postizanja potpunog odgovora (CR) ili strogo potpunog odgovora do trenutka napredovanja bolesti ili smrti, na temelju granične vrijednosti od  $10^{-5}$  primjenom ClonoSEQ, testa sekvenciranja sljedeće generacije (engl. *next-generation sequencing*, NGS).

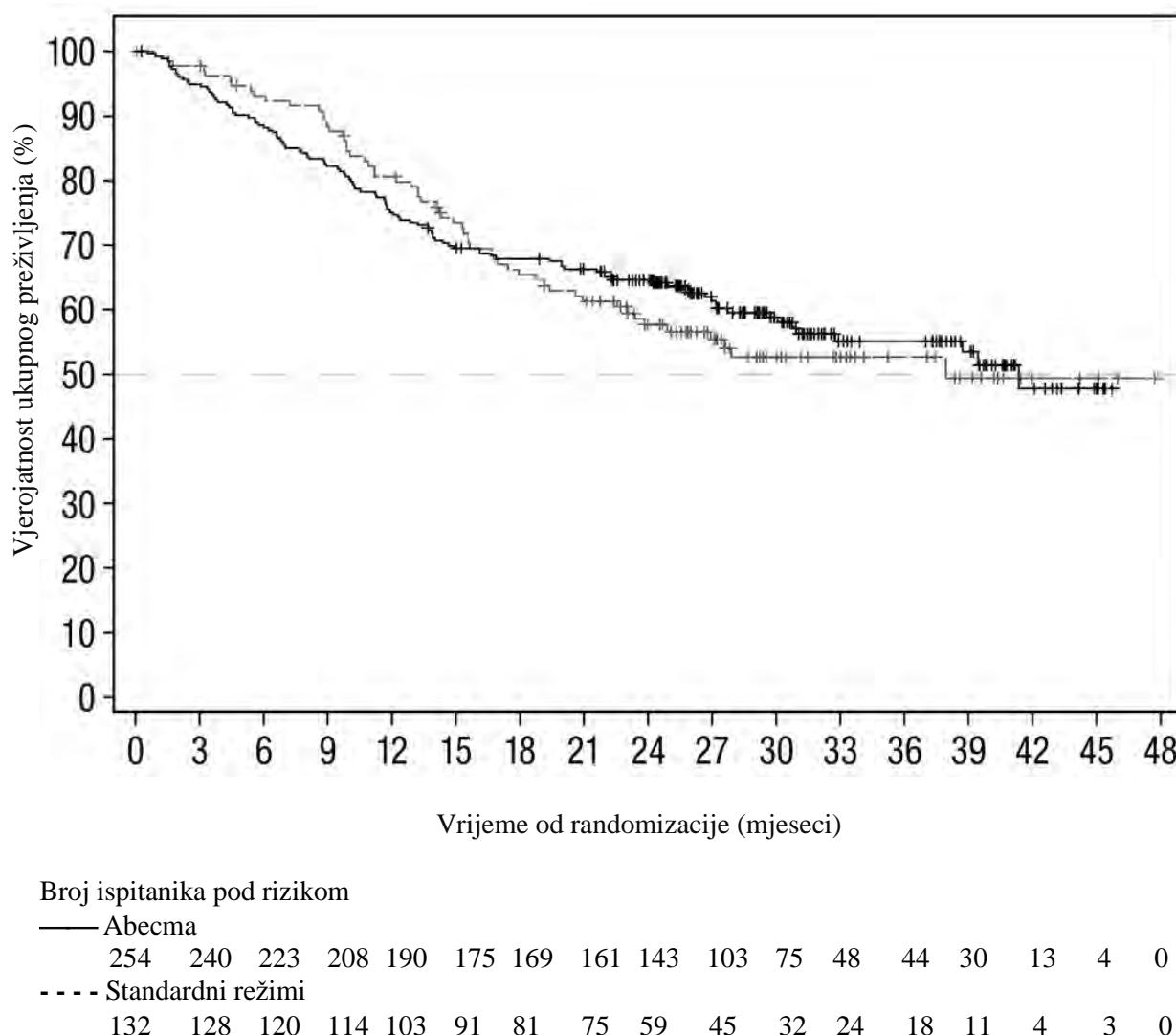
**Slika 1.** Kaplan-Meierov dijagram preživljjenja bez napredovanja bolesti na temelju procjene neovisnog povjerenstva u ispitivanju KarMMa-3 (populacija planirana za liječenje)



U vrijeme konačne analize za PFS, dosegnuto je 74 % planiranih događaja ukupnog preživljjenja (OS). Bolesnicima koji su liječeni standardnim režimima bilo je dopušteno da prime lijek Abecma nakon potvrđenog napredovanja bolesti, pa su na podatke za ukupno preživljjenje utjecali podaci za 74 (56,1 %) bolesnika iz skupine prethodno liječene standardnim režimom koji su primili lijek Abecma kao kasniju terapiju. Medijan ukupnog preživljjenja uz lijek Abecma iznosio je 41,4 mjeseca (95 % CI: 30,9, ND) naspram onog uz standardne režime od 37,9 mjeseci (95 % CI: 23,4; ND); HR = 1,01 (95 % CI: 0,73; 1,40). Slika 2 prikazuje Kaplan-Meierovu krivulju ukupnog preživljjenja u populaciji planiranoj za liječenje (bez korekcije za prijelaz u drugu skupinu [engl. cross-over]).

U usporedbi sa skupinom liječenom standardnim režimima (9/132; 6,8 %), smrtnost unutar 6 mjeseci od randomizacije bila je veća u bolesnika u skupini liječenoj lijekom Abecma (30/254; 11,8 %). Od 30 rano umrlih bolesnika u skupini liječenoj lijekom Abecma, 17 bolesnika uopće nije primilo lijek Abecma, a 13 od tih 17 bolesnika umrlo je zbog napredovanja bolesti. Čimbenici visokog rizika kao što su visokorizične citogenetičke abnormalnosti, R-ISS stadij III, prisutnost ekstramedularnog plazmacitoma ili veliko opterećenje tumorom (vidjeti dio 4.4 o brzoprogresivnoj bolesti) povezani su s većim rizikom od rane smrti.

**Slika 2.** Kaplan-Meierov dijagram ukupnog preživljjenja na temelju procjene neovisnog povjerenstva u ispitivanju KarMMA-3 (populacija planirana za liječenje)



#### KarMMA

Ispitivanje KarMMA bilo je otvoreno, multicentrično ispitivanje s jednom skupinom koje je procjenjivalo djelotvornost i sigurnost lijeka Abecma u odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje 3 antimijelomske terapije, uključujući imunomodulatorni lijek, inhibitor proteasoma i anti-CD38 antitijelo i koji su bili refraktori na posljednji režim liječenja. Bolesnici s mijelomom zahvaćenim SŽS-om, povijesti već primljenih terapija usmjerenih na BCMA, transplantacije alogenih matičnih stanica ili prethodnom genskom terapijom ili drugom terapijom genetički modificiranim T-stanicama isključeni su. Bolesnici s poviješću bolesti SŽS-a (kao što su napadaji), neadekvatnom funkcijom jetre, bubrega, koštane srži, srca, pluća ili trenutno liječeni imunosupresivima isključeni su.

Ispitivanje se sastojalo od terapije prije liječenja (probir, leukafereza i terapija premošćivanja [ako je potrebno]); liječenja (kemoterapija za limfocitnu depleciju i infuzija lijeka Abecma); i nakon liječenja (u tijeku) najmanje 24 mjeseca nakon infuzije lijeka Abecma ili do dokumentirane progresije bolesti, koje je bilo duže. Razdoblje kemoterapije za limfocitnu depleciju bilo je jedan 3-dnevni ciklus ciklofosfamida ( $300 \text{ mg/m}^2$  i.v. infuzije dnevno tijekom 3 dana) i fludarabina ( $30 \text{ mg/m}^2$  i.v. infuzije dnevno tijekom 3 dana), počevši 5 dana prije ciljanog datuma infuzije lijeka Abecma. Nakon infuzije lijeka Abecma bolesnici su bili hospitalizirani tijekom 14 dana radi nadzora i zbrinjavanja potencijalnog CRS-a i neurotoksičnosti.

Od 140 bolesnika koji su bili uključeni (tj. podvrgnuti leukaferezi), 128 bolesnika primilo je infuziju lijeka Abecma. Od tih 140 bolesnika, samo jedan nije primio lijek zbog neuspješne proizvodnje. Jedanaest drugih bolesnika nije liječeno lijekom Abecma, zbog odluke liječnika ( $n = 3$ ), povlačenja bolesnika ( $n = 4$ ), štetnih događaja ( $n = 1$ ), progresivne bolesti ( $n = 1$ ) ili smrti ( $n = 2$ ) prije primanja lijeka Abecma.

Terapija protiv karcinoma za kontrolu bolesti (premošćivanje) bila je dopuštena između afereze i deplecije limfocita, pri čemu je posljednja doza bila primijenjena najmanje 14 dana prije početka kemoterapije za limfocitnu depleciju. Od 128 bolesnika liječenih lijekom Abecma, većina bolesnika (87,5 %) primala je terapiju za liječenje raka za kontrolu bolesti prema odluci ispitivača.

Ciljne doze u kliničkom ispitivanju iznosile su 150, 300 ili  $450 \times 10^6$  CAR-pozitivnih T-stanica po infuziji. Dopušteni raspon doza bio je 150 do  $540 \times 10^6$  CAR-pozitivnih T-stanica. Tablica 6 u nastavku prikazuje razine ciljnih doza primijenjenih u kliničkom ispitivanju koje su se temeljile na ukupnim CAR-pozitivnim T-stanicama i odgovarajućem rasponu stvarno primijenjenih doza definiranih kao CAR-pozitivne vijabilne T-stanice.

**Tablica 6. Ukupna doza CAR-pozitivnih T-stanica s odgovarajućim rasponom doza CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica ( $\times 10^6$ ) – ispitivanje KarMMA**

<b>Ciljne doze na temelju ukupnih CAR-pozitivnih T-stanica, uključujući vijabilne i nevijabilne stanice (<math>\times 10^6</math>)</b>	<b>CAR-pozitivne vijabilne T-stanice (<math>\times 10^6</math>) (min, maks)</b>
150	od 133 do 181
300	od 254 do 299
450	od 307 do 485

Tablica 7 sažeto prikazuje početne karakteristike bolesnika i bolesti za uključenu i liječenu populaciju u ispitivanju.

**Tablica 7. Početni demografski podaci / karakteristike bolesti populacije u ispitivanju – ispitivanje KarMMA**

Karakteristike	Ukupno uključeno (N = 140)	Ukupno liječeno (N = 128)
<b>Dob (godine)</b>		
medijan (min., maks.)	60,5 (33; 78)	60,5 (33; 78)
≥ 65 godina, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 godina, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
<b>Spol, muški, n (%)</b>	82 (58,6)	76 (59,4)
<b>Rasa, n (%)</b>		
azijska	3 (2,1)	3 (2,3)
crna	8 (5,7)	6 (4,7)
bijela	113 (80,7)	103 (80,5)
<b>ECOG funkcionalni status, n (%)</b>		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 <sup>a</sup>	3 (2,1)	3 (2,3)
<b>Bolesnici s ekstramedularnim plazmacitomom, n (%)</b>	52 (37,1)	50 (39,1)
<b>Vrijeme od početne dijagnoze (godine), medijan (min., maks.)</b>	6 (1,0; 17,9)	6 (1,0; 17,9)
<b>Prethodna transplantacija matičnih stanica, n (%)</b>	131 (93,6)	120 (93,8)
<b>Početni citogenetički visoki rizik<sup>b,c</sup></b>	46 (32,9)	45 (35,2)
<b>Stadij prema revidiranom ISS-u na početku (izvedeno)<sup>d</sup>, n (%)</b>		
stupanj I	14 (10,0)	14 (10,9)
stupanj II	97 (69,3)	90 (70,3)
stupanj III	26 (18,6)	21 (16,4)
nepoznato	3 (2,1)	3 (2,3)
<b>Broj prethodnih antimijelomskih terapija<sup>e</sup>, medijan (min., maks.)</b>	6 (3, 17)	6 (3, 16)
<b>Trostruko refraktori<sup>f</sup>, n (%)</b>	117 (83,6)	108 (84,4)
<b>Klirens kreatinina (ml/min), n (%)</b>		
< 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. = maksimalno; min. = minimalno

<sup>a</sup> Ovi su bolesnici imali ECOG rezultate od < 2 pri probiru za podobnost, ali su se kasnije pogoršali na ECOG rezultate od ≥ 2 pri početnoj vrijednosti prije početka kemoterapije za limfocitnu depleciju.

<sup>b</sup> Početna citogenetička abnormalnost temeljila se na početnoj citogenetici prema središnjem laboratoriju, ako je bila dostupna. Ako nalazi iz središnjeg laboratorija nisu bili dostupni ili nisu bili poznati, upotrijebljena je citogenetika prije probira.

<sup>c</sup> Visoki rizik definiran kao delecija u kromosomu 17p (del[17p]), translokacija koja uključuje kromosome 4 i 14 (t[4;14]) ili translokacija koja uključuje kromosome 14 i 16 (t[14;16]).

<sup>d</sup> Revidirani ISS izveden je iz početnog stadija prema ISS-u, citogenetičke abnormalnosti i laktat dehidrogenaze u serumu.

<sup>e</sup> Indukcija hematopoetskih matičnih stanica s transplantacijom ili bez nje te s terapijom održavanja ili bez nje smatrala se jednokratnom terapijom.

<sup>f</sup> Trostruka refraktornost definira se kao refraktorna imunomodulatornom lijeku, inhibitoru proteasoma i anti-CD38 antitijelu.

Medijan vremena od leukafereze do dostupnosti lijeka iznosio je 32 dana (raspon: od 24 do 55 dana), a medijan vremena od leukafereze do infuzije iznosio je 40 dana (raspon: od 33 do 79 dana). Medijan stvarne doze primljene kroz sve doze ciljane u kliničkom ispitivanju iznosio je  $315,3 \times 10^6$  CAR-pozitivnih T-stanica (raspon: od 150,5 do 518,4).

Djelotvornost je procijenjena na temelju ukupne stope odgovora (engl. *overall response rate*, ORR), stope potpunog odgovora (engl. *complete response*, CR) i trajanja odgovora (engl. *duration of response*, DOR), kako je utvrdilo neovisno ocjenjivačko povjerenstvo. Ostale mjere ishoda djelotvornosti uključivale su minimalnu rezidualnu bolest (MRD) uz primjenu sekvencioniranja sljedeće generacije (engl. *next-generation sequencing*, NGS).

Rezultati za djelotvornost za doze ciljane u kliničkom ispitivanju ( $150$  do  $450 \times 10^6$  CAR-pozitivnih T-stanica) prikazani su u tablici 8. Medijan praćenja bio je 19,9 mjeseci za sve bolesnike liječene lijekom Abecma.

**Tablica 8. Sažetak djelotvornosti na temelju ispitivanja KarMMA**

	Uključena populacija <sup>a</sup> (N = 140)	Liječena populacija Ciljna doza lijeka Abecma (CAR-pozitivne T-stanice)			
		<b>150 x 10<sup>6</sup>b</b> (N = 4)	<b>300 x 10<sup>6</sup></b> (N = 70)	<b>450 x 10<sup>6</sup></b> (N = 54)	<b>Ukupno 150 do 450 x 10<sup>6</sup></b> (N = 128)
<b>Ukupna stopa odgovora (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)</b>	<b>94 (67,1)</b>	<b>2 (50,0)</b>	<b>48 (68,6)</b>	<b>44 (81,5)</b>	<b>94 (73,4)</b>
95 % CI <sup>c</sup>	59,4; 74,9	6,8; 93,2	56,4; 79,1	68,6; 90,7	65,8; 81,1
<b>CR ili bolji, n (%)</b>	<b>42 (30,0)</b>	<b>1 (25,0)</b>	<b>20 (28,6)</b>	<b>21 (38,9)</b>	<b>42 (32,8)</b>
95 % CI <sup>c</sup>	22,4; 37,6	0,6; 80,6	18,4; 40,6	25,9; 53,1	24,7; 40,9
<b>VGPR ili bolji, n (%)</b>	<b>68 (48,6)</b>	<b>2 (50,0)</b>	<b>31 (44,3)</b>	<b>35 (64,8)</b>	<b>68 (53,1)</b>
95 % CI <sup>c</sup>	40,3; 56,9	6,8; 93,2	32,4; 56,7	50,6; 77,3	44,5; 61,8
<b>Negativan MRD status<sup>d</sup> i <math>\geq</math> CR</b>					
<b>Na temelju liječenih bolesnika</b>	–	<b>4</b>	<b>70</b>	<b>54</b>	<b>128</b>
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
95% CI	–	0,6; 80,6	14,8; 36,0	15,0; 39,7	17,8; 33,4
<b>Vrijeme do odgovora, n</b>	<b>94</b>	<b>2</b>	<b>48</b>	<b>44</b>	<b>94</b>
medijan (mjeseci)	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
<b>Trajanje odgovora (PR ili bolje)<sup>e</sup>, n</b>	<b>94</b>	<b>2</b>	<b>48</b>	<b>44</b>	<b>94</b>
medijan (mjeseci)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
95 % CI	8,0; 11,4	2,8; 28,8	5,4; 11,0	10,3; 17,0	8,0; 11,4

CAR = kimerični antigenski receptor; CI = interval pouzdanosti; CR = potpuni odgovor; MRD = minimalna rezidualna bolest; NE = nije moguće procijeniti; PR = djelomični odgovor; sCR = strogi potpuni odgovor; VGPR = vrlo dobar djelomični odgovor.

<sup>a</sup> Svi bolesnici koji su bili podvrnuti leukaferezi.

<sup>b</sup> Doza od  $150 \times 10^6$  CAR-pozitivnih T-stanica nije dio odobrenog raspona doza.

<sup>c</sup> Za „ukupno“ (lijеčena populacija i uključena populacija): Wald CI; za pojedinačne ciljane razine doze: Clopper-Pearsonov egzaktni CI.

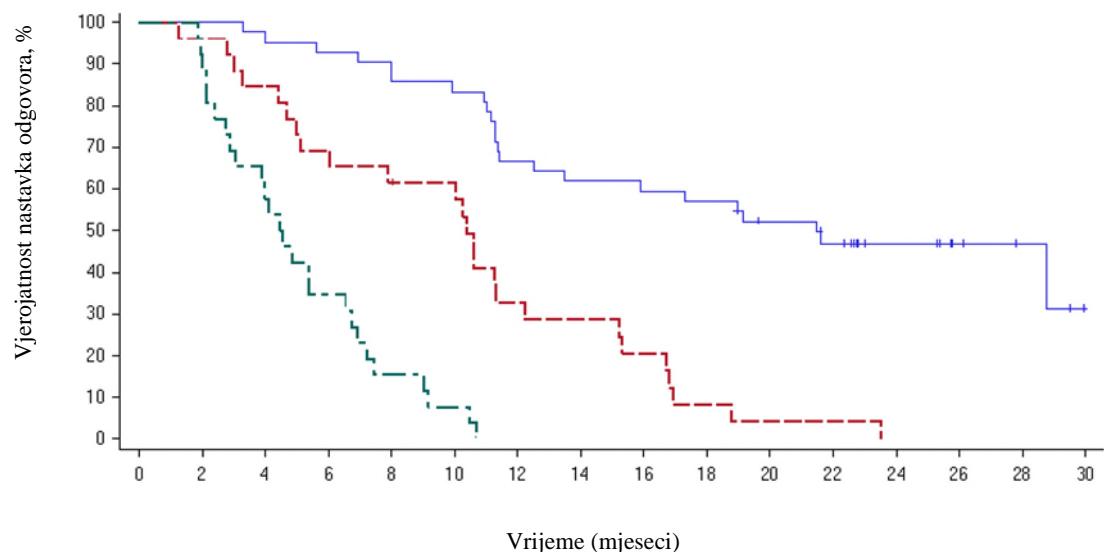
<sup>d</sup> Na temelju praga od  $10^{-5}$  pomoću analize sekvenciranja sljedeće generacije. Vrijednost 95 % CI za postotak negativnosti MRD-a dobivena je na temelju Clopper-Pearsonovog egzaktnog CI za pojedinačne ciljane razine doza kao i za lijеčenu populaciju.

<sup>e</sup> Medijan i 95 % CI temelje se na Kaplan-Meierovom pristupu.

Napomena: Ciljna doza iznosi  $450 \times 10^6$  CAR-pozitivnih T-stanica unutar raspona od  $150$  do  $540 \times 10^6$  CAR-pozitivnih T-stanica. Doza od  $150 \times 10^6$  CAR-pozitivnih T-stanica nije dio odobrenog raspona doza.

Kaplan-Meierova krivulja trajanja odgovora prema najboljem ukupnom odgovoru prikazana je na slici 3.

**Slika 3. Kaplan-Meierova krivulja trajanja odgovora na temelju pregleda neovisnog povjerenstva za odgovor prema kriterijima IMWG-a – prema najboljem ukupnom odgovoru (populacija lijеčena lijekom Abecma – ispitivanje KarMMA)**



CR ili bolji	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

Legend:  
— CR ili bolji: ispitanička: 42; događaja: 23; medijan: 21,45 (95 % CI: 12,52; NE)  
--- VGPR: ispitanička: 26; događaja: 25; medijan: 10,38 (95 % CI: 5,09; 12,22)  
- - PR: ispitanička: 26; događaja: 26; medijan: 4,50 (95 % CI: 2,86; 6,54)

CI = interval pouzdanosti; IMWG = međunarodna radna skupina za mijelom; NE = nije moguće procijeniti. U sliku 3 uključena su dva bolesnika koja su primala dozu od  $150 \times 10^6$  CAR-pozitivnih T-stanica, koja nije dio odobrenog raspona doze.

### Posebne populacije

#### Starije osobe

U kliničkim ispitivanjima lijeka Abecma, 163 (39,9 %) bolesnika bilo je u dobi od 65 ili više godina, a njih 17 (4,2 %) bilo je u dobi od 75 ili više godina. Nisu zabilježene klinički značajne razlike u sigurnosti ili učinkovitosti lijeka Abecma između tih bolesnika i bolesnika mlađih od 65 godina.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Abecma u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju neoplazmi zrelih B-stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Nakon infuzije lijeka Abecma, CAR-pozitivne T-stanice proliferiraju i brzo se multi-logaritamski ekspandiraju, nakon čega slijedi bi-eksponencijalni pad. Medijan vremena maksimalne ekspanzije u perifernoj krvi ( $T_{max}$ ) iznosio je 11 dana nakon infuzije.

Abecma može ostati u perifernoj krvi do 1 godine nakon infuzije.

Razine transgena lijeka Abecma bile su pozitivno povezane s objektivnim odgovorom tumora (djelomičan odgovor ili bolji). U bolesnika koji su primili lijek Abecma u ispitivanju KarMMA-3, medijan razina  $C_{max}$  u onih koji su reagirali na terapiju ( $N = 180$ ) bio je približno 5,4 puta viši u usporedbi s odgovarajućim razinama u bolesnika koji nisu reagirali ( $N = 40$ ). Medijan vrijednosti  $AUC_{0-28\text{dani}}$  u bolesnika s odgovorom ( $N = 180$ ) bio je približno 5,5 puta viši od onih u kojih nije postignut odgovor ( $N = 38$ ). U bolesnika koji su primili lijek Abecma u ispitivanju KarMMA, medijan razina  $C_{max}$  u bolesnika koji su reagirali na terapiju ( $N = 93$ ) bio je otprilike 4,5 puta viši u usporedbi s odgovarajućim razinama u bolesnika koji nisu reagirali ( $N = 34$ ). Medijan  $AUC_{0-28\text{ dana}}$  u bolesnika koji su reagirali na terapiju ( $N = 93$ ) bio je otprilike 5,5 puta veći nego u bolesnika koji nisu reagirali ( $N = 32$ ).

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije bubrega i jetre*

Ispitivanja oštećenja funkcije bubrega i jetre nisu provedena s lijekom Abecma.

#### *Učinci dobi, težine, spola ili rase*

Dob (raspon: od 30 do 81 godine) nije imala utjecaja na parametre ekspanzije lijeka Abecma. Farmakokinetika lijeka Abecma u bolesnika mlađih od 18 godina nije procijenjena.

U bolesnika manje tjelesne težine, stanična je ekspanzija bila veća. Zbog velike varijabilnosti u farmakokinetici ekspanzije stanica, ukupni učinak tjelesne težine na parametre ekspanzije lijeka Abecma ne smatra se klinički važnim.

Spol nije imao utjecaja na parametre ekspanzije lijeka Abecma.

Rasa i etnička pripadnost nisu imali značajnog utjecaja na parametre ekspanzije lijeka Abecma.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Abecma sadrži promijenjene ljudske T-stanice, stoga ne postoje reprezentativni *in vitro* testovi, *ex vivo* modeli ili *in vivo* modeli koji mogu točno opisati toksikološke karakteristike ljudskog lijeka. Stoga nisu provedena tradicionalna toksikološka ispitivanja koja se koriste za razvoj lijeka. Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti i ispitivanja kancerogenosti.

*In vitro* ispitivanja ekspanzije na zdravim donatorima i bolesnicima nisu pokazala dokaze o transformaciji i/ili imortalizaciji niti o preferencijalnoj integraciji blizu gena koja bi bila zabrinjavajuća u vezi s Abecma T-stanicama.

S obzirom na prirodu lijeka, nisu provedena neklinička ispitivanja o plodnosti, reprodukciji i razvoju.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

CryoStor CS10 (sadrži dimetilsulfoksid)  
natrijev klorid  
natrijev glukonat  
natrijev acetat trihidrat  
kalijev klorid  
magnezijev klorid  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

1 godina.

Svaku vrećicu treba primijeniti infuzijom u roku od 1 sata od početka odmrzavanja. Nakon odmrzavanja volumen lijeka namijenjen za infuziju treba čuvati na sobnoj temperaturi ( $20^{\circ}\text{C}$  -  $25^{\circ}\text{C}$ ).

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek Abecma mora se čuvati zamrznut u plinovitoj fazi tekućeg dušika ( $\leq -130^{\circ}\text{C}$ ), a kako bi se osiguralo da će se bolesniku primijeniti vijabilne stanice, mora ostati zamrznut sve dok bolesnik ne bude spreman za infuziju. Odmrznuti lijek ne smije se ponovno zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Vrećice za krioprezervaciju od etilen-vinil acetata s hermetički zatvorenom cjevčicom, koja sadrži 10 - 30 ml (vrećica od 50 ml), 30 - 70 ml (vrećica od 250 ml) ili 55 - 100 ml (vrećica od 500 ml) disperzije stanica.

Svaka vrećica za krioprezervaciju pojedinačno se pakira u metalnu kazetu.

Jedna pojedinačna doza lijeka sastoji se od jedne ili više infuzijskih vrećica iste veličine i volumena punjenja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

#### Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka

Unutar ustanove lijek Abecma treba prenositi u zatvorenim, nelomljivim, nepropusnim spremnicima.

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Pri rukovanju lijekom Abecma zdravstveni radnici moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nositi rukavice i zaštitu za oči) kako bi izbjegli moguće prenošenje zaraznih bolesti.

#### Priprema prije primjene

Prije infuzije lijeka Abecma potrebno je potvrditi da se identitet bolesnika podudara s identifikatorima bolesnika na kazetama lijeka Abecma, infuzijskoj vrećici(ama) i certifikatu da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC). Infuzijska vrećica lijeka Abecma ne smije se vaditi iz

kazete ako podaci na naljepnici specifičnoj za bolesnika ne odgovaraju predviđenom bolesniku. Ako postoji razlika između podataka na naljepnici i identifikatora bolesnika, potrebno je odmah kontaktirati tvrtku.

Ako je za liječenje primljeno više od jedne infuzijske vrećice, odmrznite infuzijske vrećice jednu po jednu. Mora se koordinirati vrijeme odmrzavanja lijeka Abecma i primjene infuzije. Vrijeme početka infuzije treba potvrditi unaprijed i prilagoditi zbog odmrzavanja kako bi lik Abecma bio dostupan za infuziju kada je bolesnik spreman.

#### Odmrzavanje

- Izvadite infuzijsku vrećicu lijeka Abecma iz kazete i provjerite ima li na infuzijskoj vrećici bilo kakvih oštećenja poput napuknuća ili pukotina prije odmrzavanja. Ako se čini da je infuzijska vrećica oštećena ili da curi, ne smije se primijeniti infuzijom i mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.
- Stavite infuzijsku vrećicu u drugu sterilnu vrećicu.
- Odmrznite lik Abecma na oko 37 °C koristeći odobreni uređaj za odmrzavanje ili vodenu kupelj sve dok u infuzijskoj vrećici ne bude vidljivog leda. Nježno promiješajte sadržaj vrećice kako biste raspršili nakupine staničnog materijala. Ako ostanu vidljive nakupine stanica, nastavite nježno miješati sadržaj vrećice. Male nakupine staničnog materijala trebale bi se raspršiti nježnim ručnim miješanjem. Abecma se ne smije ispirati, centrifugirati i/ili ponovno suspendirati u novi medij prije infuzije.

#### Primjena

- Prije infuzije, pripremite cijevi infuzijskog kompleta otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.
- Primijenite lik Abecma gravitacijskom infuzijom unutar 1 sata od početka odmrzavanja najvećom brzinom koja se podnosi.
- Nakon infuzije cjelokupnog sadržaja infuzijske vrećice, isperite cijevi otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju istom brzinom infuzije kako biste bili sigurni da je sav lik primjenjen.
- Za sve sljedeće infuzijske vrećice za identificiranog bolesnika slijedite isti postupak.

#### Mjere koje treba poduzeti u slučaju nehotičnog izlaganja

U slučaju nehotičnog izlaganja treba se pridržavati nacionalnih smjernica za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla. Radne površine i materijali koji su možda bili u doticaju s lijekom Abecma moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.

#### Mjere opreza koje treba poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

S neiskorištenim lijekom i svim materijalima koji su bili u doticaju s lijekom Abecma (kruti i tekući otpad) mora se rukovati i zbrinuti ih kao potencijalno infektivni otpad u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1539/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 18. kolovoza 2021.

Datum posljednje obnove odobrenja: 08. lipnja 2023.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVODAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I  
PROIZVODAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE  
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I  
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I  
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Celgene Corporation  
Building S12  
556 Morris Avenue  
Summit, NJ 07901  
Sjedinjene Američke Države

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenem Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

**Ključni elementi:**

Dostupnost tocilizumaba i kvalifikacija zdravstvene ustanove putem programa kontrolirane distribucije

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurat će da su bolnice i njihovi povezani centri za izdavanje lijeka Abecma kvalificirani u skladu s dogovorenim programom kontrolirane distribucije tako što će:

- u zdravstvenoj ustanovi osigurati izravni pristup jednoj dozi tocilizumaba po bolesniku prije infuzije lijeka Abecma. Zdravstvena ustanova mora imati pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od svake prethodne doze. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice, koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, potrebno je osigurati da na mjestu primjene lijeka budu dostupne druge odgovarajuće mjere liječenja CRS-a umjesto tocilizumaba.
- osigurati da su zdravstveni radnici uključeni u liječenje bolesnika završili program edukacije.

Obrazovni program

Prije stavljanja lijeka Abecma na tržište u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora se dogovoriti o sadržaju i obliku obrazovnih materijala s nadležnim nacionalnim tijelom.

*Edukacijski program za zdravstvene radnike*

Svi zdravstveni radnici od kojih se očekuje propisivanje, izdavanje i primjena lijeka Abecma dobit će vodič za zdravstvene radnike koji će sadržavati informacije o:

- identifikaciji CRS-a i ozbiljnih neuroloških nuspojava
- liječenju CRS-a i ozbiljnih neuroloških nuspojava
- odgovarajućem praćenju CRS-a i ozbiljnih neuroloških reakcija
- pružanju svih relevantnih informacija bolesnicima
- osiguravanju trenutnog pristupa primjeni jedne doze tocilizumaba po bolesniku u zdravstvenoj ustanovi prije infuzije lijeka Abecma. Zdravstvena ustanova mora imati pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od svake prethodne doze. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice, koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, potrebno je osigurati da na mjestu primjene lijeka budu dostupne druge odgovarajuće mjere liječenja CRS-a
- kontaktnim podacima za testiranje uzorka tumora nakon razvoja sekundarnog maligniteta s podrijetлом u T-stanicama
- dugotrajnom ispitivanju praćenja sigurnosti i djelotvornosti i važnosti pridonošenja takvom ispitivanju
- osiguravanju odgovarajućeg prijavljivanja nuspojava na primjer način
- važnosti davanja detaljnih uputa o odmrzavanju.

*Edukacijski program za bolesnike*

Svi bolesnici koji primaju lijek Abecma dobit će karticu s upozorenjima za bolesnika koja će sadržavati sljedeće ključne elemente:

- rizike CRS-a i ozbiljnih neuroloških nuspojava povezane s lijekom Abecma
- potrebu za prijavljivanjem simptoma sumnje na CRS i hitnog obavještavanja njihovog ordinirajućeg liječnika
- potrebu ostanka u blizini mjesta gdje je lijek Abecma primljen tijekom najmanje 4 tjedna nakon infuzije lijeka Abecma
- potrebu da uvijek sa sobom nose karticu s upozorenjima za bolesnika

- podsjetnik bolesnicima da karticu s upozorenjima za bolesnika pokažu svim zdravstvenim radnicima s kojima dođu u kontakt, uključujući hitne situacije, i obavijest zdravstvenim radnicima da bolesnik prima lijek Abecma
- polja u koja će se zabilježiti kontaktni podaci propisivača lijeka i serijski broj lijeka.

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
U svrhu daljnje karakterizacije dugoročne djelotvornosti i sigurnosti lijeka Abecma u odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom koji su primili najmanje tri terapije uključujući imunomodulatorni lijek, inhibitor proteasoma i anti-CD38 antitijelo, i u kojih je bolest napredovala nakon zadnje terapije, nositelj odobrenja će provesti i dostaviti rezultate prospektivnog ispitivanja na temelju podataka iz registra, prema dogovorenom planu ispitivanja.	Privremena izvješća treba dostaviti prema RMP-u.  Završno izvješće: 1. tromjesečje 2043.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

## **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

### **VANJSKI SPREMNIK (KAZETA)**

#### **1. NAZIV LIJEKA**

Abecma 260 - 500 x 10<sup>6</sup> stanica disperzija za infuziju  
idekaptagen vikleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

#### **2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Autologne ljudske T-stanice genetički modificirane *ex vivo* pomoću lentivirusnog vektora koji kodira kimerični antigenski receptor (CAR) koji prepoznaje BCMA.

Sadrži 260 - 500 x 10<sup>6</sup> CAR+ vijabilnih T-stanica.

#### **3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži: CryoStor CS10 (sadrži dimetilsulfoksid), natrijev klorid, natrijev glukonat, natrijev acetat trihidrat, kalijev klorid, magnezijev klorid, vodu za injekcije. Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

#### **4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Disperzija za infuziju

10 - 30 ml po vrećici

30 - 70 ml po vrećici

55 - 100 ml po vrećici

#### **5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Nemojte ozračivati.

Intravenska primjena.

Tijekom odmrzavanja, lagano miješajte sadržaj vrećice.

NE upotrebljavajte filter za leukocitnu depleciju.

Potvrdite identitet predviđenog primatelja i lijeka.

#### **6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

#### **7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Samo za autolognu primjenu.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati zamrznuto u plinovitoj fazi tekućeg dušika ( $\leq -130^{\circ}\text{C}$ ).

Ne odmrzavati lijek do primjene.

Ne ponovno zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEĆU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1539/001

**13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA**

SEC:

Ime:

Prezime:

Datum rođenja bolesnika:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lot:

ID vrećice:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Nije primjenjivo.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

Nije primjenjivo.

## **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

### **INFUZIJSKA VREĆICA**

#### **1. NAZIV LIJEKA**

Abecma 260 - 500 x 10<sup>6</sup> stanica disperzija za infuziju  
idekaptagen vikleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

#### **2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Autologne ljudske T-stanice genetički modificirane *ex vivo* pomoću lentivirusnog vektora koji kodira kimerični antigenski receptor (CAR) koji prepoznaje BCMA.  
Sadrži 260 - 500 x 10<sup>6</sup> CAR+ vijabilnih T-stanica

#### **3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži: CryoStor CS10 (sadrži dimetilsulfoksid), natrijev klorid, natrijev glukonat, natrijev acetat trihidrat, kalijev klorid, magnezijev klorid, vodu za injekcije. Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

#### **4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Disperzija za infuziju  
10 – 30 ml po vrećici  
30 - 70 ml po vrećici  
55 - 100 ml po vrećici

#### **5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Nemojte ozračivati.  
Intravenska primjena.  
Tijekom odmrzavanja, lagano miješajte sadržaj vrećice.  
NE upotrebljavajte filter za leukocitnu depleciju.

#### **6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

#### **7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Samo za autolognu primjenu.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati zamrznuto u plinovitoj fazi tekućeg dušika ( $\leq -130^{\circ}\text{C}$ ).

Ne odmrzavati lijek do primjene.

Ne ponovno zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEĆU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1539/001

**13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA**

SEC:

Ime:

Prezime:

Datum rođenja bolesnika:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lot:

ID vrećice:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Nije primjenjivo

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

Nije primjenjivo

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA CERTIFIKATU KOJI DOKAZUJE DA  
INFUZIJA ISPUNJAVA ZAHTJEVE ODOBRENJA ZA PUŠTANJE U PROMET (RfIC)  
PRILOŽENOM UZ SVAKU POŠILJKU ZA JEDNOG BOLESNIKA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Abecma 260 - 500 x 10<sup>6</sup> stanica disperzija za infuziju  
idekaptagen vikleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Autologne ljudske T-stanice genetički modificirane *ex vivo* pomoću lentivirusnog vektora koji kodira kimerični antigenski receptor (CAR) koji prepoznae BCMA.

**3. SADRŽAJ PREMA TEŽINI, VOLUMENU ILI JEDINICI TE DOZA LIJEKA**

ID vrećice za primjenu	Stvarni volumen punjenja (ml)*	Broj CAR+ vijabilnih T-stanica po vrećici
ID vrećice:		
ID vrećice:	<input type="checkbox"/> N/P	
ID vrećice:	<input type="checkbox"/> N/P	
ID vrećice:	<input type="checkbox"/> N/P	
ID vrećice:	<input type="checkbox"/> N/P	
ID vrećice:	<input type="checkbox"/> N/P	
ID vrećice:	<input type="checkbox"/> N/P	
ID vrećice:	<input type="checkbox"/> N/P	
Ukupni broj vrećica za primjenu	Ukupni volumen doze	Doza (ukupni broj CAR+ vijabilnih T-stanica)

\*Stvarni volumen podrazumijeva volumen punjenja lijekom svake vrećice i možda nije jednak ciljanom volumenu navedenom na naljepnici vrećice s lijekom.

**4. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**5. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

SAČUVAJTE OVAJ DOKUMENT I IMAJTE GA SPREMNOG KAD BUDE VRIJEME ZA PRIMJENU LIJEKA ABECMA.

Samo za autolognu primjenu.

**6. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Nije primjenjivo.

## **7. ROK VALJANOSTI I DRUGE INFORMACIJE SPECIFIČNE ZA SERIJU**

Informacije o lijeku i dozi

Proizvođač:	
Datum proizvodnje:	
Datum isteka valjanosti:	
Postotak vijabilnosti stanica:	

## **8. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

## **9. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA**

Podaci o bolesniku

Ime:		Prezime:	
Datum rođenja:		Lot:	
JOIN:		Zemlja:	
APH ID/DIN:			
SEC:			

## **10. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

## **11. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1539/001

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Abecma 260 - 500 x 10<sup>6</sup> stanica disperzija za infuziju idekaptagen vikleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se lječniku ili medicinskoj sestri.
- Liječnik će Vam dati karticu s upozorenjima za bolesnika. Pažljivo je pročitajte i slijedite upute na njoj.
- Uvijek pokažite karticu s upozorenjima za bolesnika lječniku ili medicinskoj sestri pri svakom posjetu lječniku ili odlasku u bolnicu.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti lječnika ili medicinsku sestruru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je lijek Abecma i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite lijek Abecma
3. Kako se daje lijek Abecma
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Abecma
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je lijek Abecma i za što se koristi

##### Što je Abecma

Abecma je vrsta lijeka poznata pod nazivom „terapija genetički modificiranim stanicama”. Djelatna tvar u lijeku, idekaptagen vikleucel, izrađena je od Vaših vlastitih bijelih krvnih stanica pod nazivom T-stanice.

##### Za što se Abecma koristi

Abecma se koristi za liječenje odraslih osoba s multiplim mijelomom, a to je rak koštane srži. Daje se ako Vaša prethodna liječenja protiv raka nisu djelovala ili Vam se rak vratio.

##### Kako Abecma djeluje

Bijele krvne stanice, uzete iz Vaše krvi, genetički su modificirane tako da mogu napadati stanice mijeloma u Vašem tijelu.

Kad lijek Abecma putem infuzije dospije u krv, Vaše modificirane bijele krvne stanice ubit će stanice mijeloma.

#### 2. Što morate znati prije nego što primite lijek Abecma

##### Ne smijete primiti lijek Abecma

- ako ste alergični na neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Ako mislite da biste mogli biti alergični, zatražite savjet od svog lječnika.
- ako ste alergični na neki od sastojaka u lijekovima koje ćete dobiti za kemoterapiju za limfocitnu depleciju, a koja je potrebna kako bi se Vaše tijelo pripremilo na liječenje lijekom Abecma.

## **Upozorenja i mjere opreza**

**Prije nego što primite lijek Abecma, morate obavijestiti svog liječnika ako:**

- imate bilo kakvih plućnih ili srčanih tegoba
- imate nizak krvni tlak
- ste u posljednja 4 mjeseca imali transplantaciju matičnih stanica
- imate znakove ili simptome reakcije presatka protiv primatelja. To se događa kada transplantirane stanice napadaju Vaše tijelo te uzrokuju simptome kao što su osip, mučnina, povraćanje, proljev i krvave stolice.
- imate infekciju. Infekcija će se liječiti prije nego što primite lijek Abecma.
- ste uočili kako se simptomi raka pogoršavaju. U mijelomu ovo može uključivati vrućicu, osjećaj slabosti, bol u kostima, neobjašnjiv gubitak težine.
- ste imali infekciju citomegalovirusom (CMV), hepatitisom B ili C ili virusom humane imunodeficijencije (HIV)
- ako ste primili neko cjepivo tijekom prethodnih 6 tjedana ili ga planirate primiti tijekom sljedećih nekoliko mjeseci.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što primite lijek Abecma.

## **Testovi i pretrage**

**Prije nego što primite lijek Abecma, liječnik će Vam:**

- provjeriti pluća, srce i krvni tlak
- potražiti znakove infekcije; bilo koja infekcija liječit će se prije nego što primite lijek Abecma
- provjeriti pogoršava li se stanje Vašeg raka
- provjeriti imate li infekciju CMV-om, hepatitisom B, hepatitisom C ili HIV-om.

## **Nakon primjene lijeka Abecma**

- Postoje ozbiljne nuspojave o kojima morate odmah reći liječniku ili medicinskoj sestri, a koje mogu zahtijevati da Vam se odmah pruži liječnička pomoć. Pogledajte dio 4 pod „Ozbiljne nuspojave“.
- Vaš liječnik redovito će provjeravati Vašu krvnu sliku jer se broj krvnih stanica može smanjiti.
- Ostanite najmanje 4 tjedna u blizini zdravstvene ustanove u kojoj ste primili lijek Abecma. Pogledajte dijelove 3 i 4.
- Nemojte donirati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju.

## **Djeca i adolescenti**

Abecma se ne smije davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina.

## **Drugi lijekovi i lijek Abecma**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i lijekove bez recepta.

## **Lijekovi koji utječu na Vaš imunološki sustav**

Prije nego što primite lijek Abecma, recite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako uzimate lijekove koji slabe Vaš imunološki sustav, kao što su kortikosteroidi, zato što ti lijekovi mogu utjecati na učinak lijeka Abecma.

Za informacije o lijekovima koje ćete dobiti prije lijeka Abecma pogledajte dio 3.

## **Cijepljenja**

Ne smijete primiti određena cijepiva pod nazivom živa cijepiva:

- u roku od 6 tjedana prije nego što dobijete kratku kemoterapiju (pod nazivom kemoterapija za limfocitnu depleciju) kako biste pripremili svoje tijelo za lijek Abecma
- tijekom liječenja lijekom Abecma
- nakon liječenja dok se imunološki sustav oporavlja.

Obratite se svom liječniku ako trebate primiti bilo kakva cjepiva.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku za savjet prije nego što primite ovaj lijek. To je zbog toga što učinci lijeka Abecma kod trudnica ili dojilja nisu poznati te to može naškoditi Vašem nerođenom djetetu ili dojenčetu.

- Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni nakon liječenja lijekom Abecma, odmah se obratite svom liječniku.
- Prije početka liječenja obavite će testiranje na trudnoću. Abecma se smije primijeniti samo ako rezultati pokazuju da niste trudni.

Ako ste primili lijek Abecma, razgovarajte o trudnoći s liječnikom.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nemojte voziti, upravljati strojevima niti sudjelovati u aktivnostima u kojima morate biti oprezni najmanje 8 tjedana nakon liječenja ili dok Vam liječnik ne kaže da ste se potpuno oporavili. Abecma može uzrokovati pospanost, može uzrokovati zbumjenost ili napadaje.

### **Abecma sadrži natrij, kalij i dimetilsulfoksid (DMSO)**

Ovaj lijek sadrži do 752 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po dozi. To odgovara 37,6 % preporučenog maksimalnog dnevног unosa soli za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži do 274 mg kalija po dozi. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili bolesnika na prehrani s ograničenjem unosa kalija.

Ako prije niste bili izloženi DMSO-u, potrebno Vas je pomno pratiti tijekom prvih minuta primjene infuzije.

## **3. Kako se daje lijek Abecma**

### **Davanje krvi za proizvodnju lijeka Abecma iz Vaših bijelih krvnih stanica**

- Liječnik će Vam pomoći cjevčice (katetera) u veni izvaditi nešto krvi. Nešto Vaših bijelih krvnih stanica odvojiti će se iz Vaše krvi, a ostatak krvi vratit će se u Vaše tijelo. To se naziva „leukafereza” i može trajati od 3 do 6 sati. Ovaj će postupak možda trebati ponoviti.
- Zatim se Vaše bijele krvne stanice zamrzavaju i šalju kako bi se napravio lijek Abecma.

### **Drugi lijekovi koje će primiti prije lijeka Abecma**

- Nekoliko dana prije nego što primite lijek Abecma, primite će kratku kemoterapiju. Na taj način se uklanjuju Vaše postojeće bijele krvne stanice.
- Neposredno prije nego što primite lijek Abecma, primite će paracetamol i antihistaminik. Time se smanjuje rizik od reakcija na infuziju i vrućice.

### **Kako se lijek Abecma primjenjuje**

- Vaš će liječnik provjeriti je li lijek Abecma pripremljen iz Vaše krvi provjeravajući podudaranje li se podaci o identitetu bolesnika na oznakama lijeka s Vašim podacima.
- Abecma se daje kao kapajuća infuzija kroz cjevčicu u venu.

### **Nakon što ste primili lijek Abecma**

- Ostanite u blizini zdravstvene ustanove u kojoj ste primili lijek Abecma, najmanje 4 tjedna.
- Mogu Vas svakodnevno nadzirati u zdravstvenoj ustanovi najmanje 10 dana kako bi mogli provjeriti djeluje li liječenje i pomoći Vam ako imate nuspojave. Pogledajte dijelove 2 i 4.
- Nemojte donirati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju.

### **Ako propustite zakazani termin**

Nazovite svog liječnika ili zdravstvenu ustanovu što je prije moguće kako biste zakazali drugi termin.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

##### **Ozbiljne nuspojave**

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava nakon što ste primili lijek Abecma. One obično nastaju u prvih 8 tjedana nakon infuzije, ali mogu se razviti i kasnije:

- vrućica, zimica, otežano disanje, omaglica ili ošamućenost, mučnina, glavobolja, ubrzani otkucaji srca, nizak krvni tlak ili umor – to mogu biti simptomi nuspojave pod nazivom sindrom oslobađanja citokina ili CRS, ozbiljnog i potencijalno smrtonosnog stanja
- zbuњenost, poteškoće s pamćenjem, poteškoće s govorom ili usporeni govor, poteškoće s razumijevanjem govora, gubitak ravnoteže ili koordinacije, gubitak orijentacije, smanjena opreznost (smanjena svijest) ili pretjerana pospanost, gubitak svijesti, deliričnost, napadaji, drhtanje ili slabost s gubitkom pokreta na jednoj strani tijela. Simptomi parkinsonizma, poput nevoljnog drhtanja, usporenih pokreta i ukočenosti.
- svi znakovi infekcije koji mogu uključivati vrućicu, zemicu ili drhtanje, kašalj, nedostatak daha, ubrzano disanje i ubrzan puls
- osjećaj jakog umora ili slabosti ili nedostatak daha, što mogu biti znakovi niske razine crvenih krvnih stanica (anemija)
- krvarenje ili lako stvaranje modrica bez uzroka, uključujući krvarenje iz nosa ili krvarenje iz usta ili crijeva, što može biti znak niske razine trombocita u krvi.

Odmah recite svom liječniku ako dobijete bilo koju od gore navedenih nuspojava jer Vam je možda potrebno hitno liječenje.

##### **Ostale moguće nuspojave**

###### **Vrlo često: mogu se pojaviti kod više od 1 na 10 osoba**

- nedostatak energije
- visok krvni tlak
- smanjeni apetit
- zatvor
- natečeni gležnjevi, ruke, noge i lice
- bol u zglobovima
- poteškoće sa spavanjem
- nizak broj bijelih krvnih stanica (neutrofila, leukocita i limfocita), što može povećati rizik od infekcije
- infekcije uključujući upalu pluća ili infekcije dišnog sustava, usta, kože, mokraćnog sustava ili krvi, koje mogu biti bakterijske, virusne ili gljivične
- rezultati laboratorijskih pretraga koji pokazuju niske razine antitijela pod nazivom imunoglobulini (hipogamaglobulinemija), koji su važni u borbi protiv infekcija
- rezultati laboratorijskih pretraga koji pokazuju smanjene razine kalcija, natrija, magnezija, kalija, fosfata ili albumina, što može uzrokovati umor, slabost u mišićima ili grčeve ili nepravilan puls
- rezultati laboratorijskih pretraga koji pokazuju povišene razine jetrenih enzima (odstupanja u rezultatima testova funkcije jetre) ili povišene razine proteina (C-reaktivnog proteina) u krvi koji može ukazivati na upalu.

###### **Često: mogu se pojaviti kod manje od 1 na 10 osoba**

- teške upale zbog aktivacije Vašeg imunološkog sustava koje mogu dovesti do teških oštećenja u tijelu
- bol u mišićima
- neuobičajeni pokreti tijela ili nedostatak koordinacije

- neravnomjerni ili nepravilni otkucaji srca
- tekućina u plućima
- niska razina kisika u krvi, što može dovesti do nedostatka zraka, smetenosti ili omamljenosti.

### Prijavljanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputbi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati lijek Abecma

### Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici na kazeti i naljepnici na infuzijskoj vrećici iza oznake „EXP”.

Čuvati i prevoziti/prenositi zamrznuto u plinovitoj fazi tekućeg dušika ( $\leq -130^{\circ}\text{C}$ ). Ne odmrzavati lijek dok ne bude spreman za primjenu. Ne ponovno zamrzavati.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je infuzijska vrećica oštećena ili curi.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Abecma sadrži

- Djetalna tvar je idekaptogen vikleucel. Svaka infuzijska vrećica lijeka Abecma sadrži disperziju stanica idekaptogen vikleucela u koncentraciji ovisnoj o seriji lijeka koji sadrži autologne T-stanice genetički modificirane tako da izražavaju anti-BCMA kimerični antigenski receptor (CAR-pozitivne vijabilne T-stanice). Jedna ili više infuzijskih vrećica sadrže ukupno od 260 do  $500 \times 10^6$  CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica.
- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su Cryostor CS10, natrijev klorid, natrijev glukonat, natrijev acetat trihidrat, kalijev klorid, magnezijev klorid, voda za injekcije. Pogledajte dio 2, „Abecma sadrži natrij, kalij i dimetilsulfoksid (DMSO)“.

Ovaj lijek sadrži genetički modificirane ljudske krvne stanice.

### Kako Abecma izgleda i sadržaj pakiranja

Abecma je bezbojna disperzija stanica za infuziju, koja se isporučuje u jednoj ili više infuzijskih vrećica pojedinačno pakiranih u metalnoj kazeti. Svaka vrećica sadrži 10 ml do 100 ml disperzije stanica.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

### Proizvođač

Celgene Distribution B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Nizozemska

## **Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

---

### **Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

Prije primjene lijeka Abecma važno je da pročitate cijeli opis ovoga postupka.

#### **Mjere koje treba poduzeti prije rukovanja i primjene lijeka**

- Unutar ustanove lijek Abecma treba prenositi u zatvorenim, nelomljivim, nepropusnim spremnicima.
- Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Pri rukovanju lijekom Abecma zdravstveni radnici moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nositi rukavice i zaštitu za oči) kako bi izbjegli moguće prenošenje zaraznih bolesti.

#### **Priprema prije primjene**

- Prije infuzije lijeka Abecma potrebno je provjeriti podudara li se bolesnikov identitet s identifikatorima bolesnika na kazetama, infuzijskim vrećicama i certifikatu da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC) za lijek Abecma.
- Infuzijska vrećica lijeka Abecma ne smije se vaditi iz kazete ako informacije na naljepnici specifičnoj za bolesnika ne odgovaraju predviđenom bolesniku. Ako postoji razlika između podataka na naljepnici i identifikatora bolesnika, potrebno je odmah kontaktirati tvrtku.
- Ako je za liječenje primljeno više od jedne infuzijske vrećice, odmrznite infuzijske vrećice jednu po jednu. Mora se koordinirati vrijeme odmrzavanja lijeka Abecma i primjene infuzije. Vrijeme početka infuzije treba potvrditi unaprijed i prilagoditi vrijeme početka odmrzavanja kako bi lijek Abecma bio dostupan za infuziju kada je bolesnik spremjan.

#### **Odmrzavanje**

- Izvadite infuzijsku vrećicu lijeka Abecma iz kazete i pregledajte je da nema bilo kakva oštećenja poput napuknuća ili pukotina prije odmrzavanja. Ako se čini da je infuzijska vrećica oštećena ili da curi, ne smije se primijeniti infuzijom i mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.
- Stavite infuzijsku vrećicu u drugu sterilnu vrećicu.
- Odmrznite lijek Abecma na oko 37 °C koristeći odobreni uređaj za odmrzavanje ili vodenu kupelj sve dok u infuzijskoj vrećici ne bude vidljivog leda. Nježno promiješajte sadržaj vrećice kako biste raspršili nakupine staničnog materijala. Ako ostanu vidljive nakupine stanica, nastavite nježno miješati sadržaj vrećice. Male nakupine staničnog materijala trebale bi se raspršiti nježnim ručnim miješanjem. Abecma se ne smije ispirati, centrifugirati i/ili ponovno suspendirati u novi medij prije infuzije.

### Primjena

- NE upotrebljavajte filter za leukocitnu depleciju.
- Intravensku infuziju lijeka Abecma smije davati samo zdravstveni radnik s iskustvom u liječenju bolesnika s imunosupresijom i obučen za liječenje anafilakse.
- Osigurajte da su prije infuzije i tijekom razdoblja oporavka na raspolaganju tocilizumab i oprema za hitnu pomoć. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice, koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, osigurajte da na mjestu primjene lijeka budu dostupne druge odgovarajuće mjere liječenja CRS-a umjesto tocilizumaba.
- Za infuziju lijeka Abecma moguće je upotrijebiti središnji venski pristup i preporučuje se u bolesnika sa slabim perifernim pristupom.
- Prije primjene potrebno je potvrditi da identitet bolesnika odgovara jedinstvenim podacima o bolesniku na infuzijskoj vrećici lijeka Abecma i pratećoj dokumentaciji. Ukupni broj infuzijskih vrećica koje treba primijeniti također mora biti potvrđen specifičnim podacima o bolesniku na certifikatu da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC)..
- Pripremite cijevi infuzijskog kompletta otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije prije infuzije.
- Primijenite lijek Abecma gravitacijskom infuzijom unutar 1 sata od početka odmrzavanja najvećom brzinom koja se podnosi.
- Nakon infuzije cjelokupnog sadržaja infuzijske vrećice, isperite cijevi otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije istom brzinom infuzije kako biste bili sigurni da je sav lijek isporučen.
- Za sve sljedeće infuzijske vrećice za identificiranog bolesnika slijedite isti postupak.

### Mjere koje treba poduzeti u slučaju nehotičnog izlaganja

- U slučaju nehotičnog izlaganja treba se pridržavati nacionalnih smjernica za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla. Radne površine i materijali koji su možda bili u doticaju s lijekom Abecma moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.

### Mjere opreza koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

- S neiskorištenim lijekom i svim materijalima koji su bili u doticaju s lijekom Abecma (kruti i tekući otpad) mora se rukovati i zbrinuti ih kao potencijalno infektivni otpad u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla.

**PRILOG IV.**

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O ZAHTJEVU ZA  
JEDNOGODIŠNјU ZAŠТИTU STAVLJANJA LIJEKA U PROMET**

**Zaključci Europske agencije za lijekove:**

- **Jednogodišnja zaštita stavljanja lijeka u promet**

CHMP je pregledao podatke koje je dostavio nositelj odobrenja, uvezši u obzir odredbe čl. 14(11) Uredbe (EZ) br. 726/2004, te smatra da nova terapijska indikacija donosi značajnu kliničku korist u usporedbi s postojećim terapijama, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.