

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Abecma 260 - 500 x 10⁶ celule dispersie perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Abecma (idecabtagen vicleucel) este un medicament pe bază de celule modificate genetic autologe care conține celule T transduse *ex vivo* utilizând un vector lentiviral (LVV) fără capacitate de replicare ce codifică un receptor chimeric de antigen (CAR) ce recunoaște antigenul maturării celulelor B (BCMA), care conține un fragment variabil al unui singur lanț murin anti-BCMA uman (scFv) legat de domeniul costimulator 4-1BB și cu domeniul de semnalizare CD3-zeta.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare pungă de perfuzie cu Abecma specifică pacientului conține idecabtagen vicleucel la o concentrație în funcție de lot de celule T autologe modificate genetic pentru a exprima un receptor chimeric de antigen anti-BCMA (celule T viabile CAR pozitive). Medicamentul este ambalat într-una sau mai multe pungi de perfuzie care conțin în general o dispersie celulară de 260 până la 500 x 10⁶ celule T viabile CAR pozitive, suspendate într-o soluție crioconservantă.

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

Compoziția celulară și numărul final de celule variază între loturile individuale pentru pacienți. Pe lângă celulele T, pot fi prezente celule citocide naturale (NK, *natural killer*). Informațiile cantitative referitoare la medicament, inclusiv numărul de pungi de perfuzie care trebuie administrat, sunt prezentate în Certificatul de eliberare pentru perfuzie (CePI) localizat în interiorul capacului criorecipientului utilizat pentru transport.

Excipienți cu efect cunoscut

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie perfuzabilă.

Dispersie incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Abecma este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin două terapii anterioare, inclusiv o substanță imunomodulatoare, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38, și care au prezentat progresia bolii sub ultimul tratament administrat.

4.2 Doze și mod de administrare

Abecma trebuie administrat într-un centru de tratament calificat.

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

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

Doze

Abecma este destinat exclusiv utilizării autologe (vezi pct. 4.4).

Tratamentul constă într-o doză unică pentru perfuzie, care conține o dispersie de celule T viabile CAR pozitive în una sau mai multe pungi de perfuzie. Doza țintă este de 420×10^6 celule T viabile CAR pozitive într-un interval de celule T viabile CAR pozitive de la 260 până la 500×10^6 . Pentru informații suplimentare referitoare la doză, consultați Certificatul de eliberare pentru perfuzie (CePI).

Pretratament (chimioterapie cu limfodepleție)

Chimioterapia cu limfodepleție, constând din ciclofosamidă $300 \text{ mg/m}^2/\text{zi}$ administrată intravenos (i.v.) și fludarabină $30 \text{ mg/m}^2/\text{zi}$ i.v. trebuie administrată timp de 3 zile. Consultați informațiile de prescriere pentru ciclofosamidă și fludarabină, pentru informații privind ajustarea dozei în caz de insuficiență renală.

Abecma trebuie administrat la 2 zile după finalizarea chimioterapiei cu limfodepleție, până la maximum 9 zile. Disponibilitatea Abecma trebuie confirmată înainte de inițierea chimioterapiei cu limfodepleție. Dacă există o întârziere în efectuarea perfuziei cu Abecma de mai mult de 9 zile, pacientul trebuie să fie tratat din nou cu chimioterapie cu limfodepleție, după minimum 4 săptămâni de la ultima cură de chimioterapie cu limfodepleție, înainte de a i se administra Abecma.

Premedicație

Se recomandă administrarea premedicației cu paracetamol (500 până la 1000 mg pe cale orală) și difenhidramină ($12,5 \text{ mg}$ i.v. sau 25 până la 50 mg pe cale orală) sau alt antihistaminic- H_1 , cu aproximativ 30 până la 60 de minute înainte de perfuzia cu Abecma, pentru a reduce posibilitatea unei reacții la perfuzie.

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

Evaluarea clinică înainte de perfuzie

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

Monitorizarea după perfuzie

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

Grupe speciale de pacienți

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

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

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Abecma este numai pentru administrare intravenoasă.

Administrare

- A NU se utiliza un filtru pentru depleție leucocitară.
- Se va asigura faptul că sunt disponibile tocilizumab sau alternative terapeutice adecvate, în situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, precum și echipament de urgență înainte de perfuzie și în timpul perioadei de recuperare.
- Accesul venos central poate fi utilizat pentru perfuzia cu Abecma și este încurajat la pacienții cu acces periferic slab.
- Înainte de administrare, trebuie confirmat faptul că identitatea pacientului corespunde cu informațiile unice despre pacient de pe punga de perfuzie cu Abecma și documentele însoțitoare. Numărul total de pungi de perfuzie care urmează a fi administrate trebuie, de asemenea, confirmat cu informațiile specifice pacientului din Certificatul de eliberare pentru perfuzie (CePI) (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucțiuni detaliate privind prepararea, administrarea, măsurile care trebuie luate în caz de expunere accidentală și eliminarea Abecma, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

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

Trebuie luate în considerare contraindicațiile chimioterapiei cu limfodepleție.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Trebuie aplicate cerințele privind trasabilitatea medicamentelor pentru terapii avansate pe bază de celule. Pentru a avea sub control trasabilitatea, denumirea medicamentului, numărul de serie și numele pacientului tratat trebuie păstrate timp de 30 de ani de la data expirării medicamentului.

Utilizare autologă

Abecma este destinat exclusiv utilizării autologe și nu poate fi administrat, în niciun caz, altor pacienți. Abecma este contraindicat dacă informațiile de pe etichetele medicamentelor și din Certificatul de eliberare pentru perfuzie (CePI) nu corespund identității pacientului.

Boală cu progresie rapidă

Înainte de a selecta pacienții pentru tratamentul cu Abecma, medicii trebuie să ia în considerare impactul anomaliilor citogenetice cu risc înalt, stadiul III conform Sistemului internațional de stadializare revizuit (R-ISS), prezența plasmocitomului extramedular sau încărcătura tumorală mare, în special în cazul pacienților care au boală cu progresie rapidă care ar putea afecta capacitatea acestora de a primi perfuzia cu celule T CAR în timp util. Pentru acești pacienți, optimizarea terapiei de legătură poate fi deosebit de importantă. Este posibil ca unii pacienți să nu beneficieze de pe urma tratamentului cu Abecma, din cauza riscului potențial crescut de deces prematur (vezi pct. 5.1).

Motive pentru amânarea tratamentului

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

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

Boală concomitentă

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

Patologie la nivelul sistemului nervos central

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

Transplantul de celule stem alogen anterior

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

Tratamentul anterior cu o terapie anti-BCMA

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

Există experiență limitată în ceea ce privește retratarea pacienților cu o a doua doză de Abecma. Răspunsurile după repetarea tratamentului cu Abecma au avut frecvență mică și au fost mai puțin

durabile, comparativ cu tratamentul inițial. În plus, s-au observat evoluții letale la pacienți la care tratamentul a fost repetat.

Sindrom de eliberare de citokine

SEC, inclusiv reacțiile letale sau care pun viața în pericol, a apărut după perfuzia cu Abecma. Aproape toți pacienții au manifestat un anumit grad de SEC. În studiile clinice, durata mediană până la debutul SEC a fost de 1 zi (interval: de la 1 la 17) (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea și tratamentul SEC

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

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

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

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

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

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

Tabelul 1. Îndrumări privind clasificarea și tratamentul SEC

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

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

^a Lee et al, 2014.

Reacții adverse neurologice

Toxicitățile neurologice, cum ar fi afazia, encefalopatia și sindromul de neurotoxicitate asociat cu celulele imunitare efectoare (ICANS), care pot fi severe sau pot pune viața în pericol, au apărut după tratamentul cu Abecma. Durata mediană până la debutul primului eveniment de neurotoxicitate a fost de 3 zile (interval: de la 1 la 317 zile; un pacient a dezvoltat encefalopatie în ziua 317 ca urmare a agravării pneumoniei și colitei cu *Clostridium difficile*). A fost raportat, de asemenea, parkinsonism de gradul 3, cu debut întârziat. Toxicitatea neurologică poate apărea concomitent cu SEC, după rezolvarea SEC sau în absența SEC (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea și tratamentul toxicităților neurologice

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

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

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

Tabelul 2. Îndrumări privind clasificarea și tratamentul toxicității neurologice, inclusiv ICANS

Grad de toxicitate neurologică, inclusiv simptome de prezentare^a	Glucocorticoizi și medicamente anticonvulsivante
<p>Gradul 1* Ușoară sau asimptomatică.</p> <p>Scor ICE 7-9^b</p> <p>sau</p> <p>Nivel scăzut al conștienței^c: se trezește spontan.</p>	<p>Începeți administrarea de medicamente anticonvulsivante fără efect sedativ (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor. Dacă debutează la 72 de ore sau mai mult după perfuzie, țineți pacientul sub observație. Dacă debutează la mai puțin de 72 de ore după perfuzie și simptomele nu sunt controlate numai cu terapie de susținere, luați în considerare dexametazonă 10 mg i.v. la fiecare 12 până la 24 de ore, timp de 2 până la 3 zile.</p>
<p>Gradul 2* Moderată.</p> <p>Scor ICE 3-6^b</p> <p>sau</p> <p>Nivel scăzut al conștienței^c: se trezește la auzul vocii.</p>	<p>Începeți administrarea de medicamente anticonvulsivante fără efect sedativ (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor. Începeți administrarea de dexametazonă 10 mg i.v. la fiecare 12 ore, timp de 2 până la 3 zile, sau mai mult pentru simptome persistente. Luați în considerare reducerea treptată a dozei pentru o expunere totală la steroizi de peste 3 zile. Nu se recomandă steroizi pentru cefaleea izolată de gradul 2. Dacă nu există nicio ameliorare după 24 de ore sau în cazul în care toxicitatea neurologică se agravează, creșteți doza și/sau frecvența administrării de dexametazonă până la maximum 20 mg i.v. la fiecare 6 ore.</p>

Grad de toxicitate neurologică, inclusiv simptome de prezentare ^a	Glucocorticoizi și medicamente anticonvulsivante
<p>Gradul 3*</p> <p>Severă sau semnificativă din punct de vedere medical, dar nu pune viața în pericol în mod imediat; spitalizare sau prelungirea internării în spital; dizabilitantă.</p> <p>Scor ICE 0-2^b</p> <p><i>Dacă scorul ICE este 0, dar pacientul poate fi trezit (de exemplu, este treaz cu afazie globală) și poate răspunde la evaluare.</i></p> <p>sau</p> <p>Nivel scăzut al conștienței^c: se trezește doar la stimulare tactilă,</p> <p>Sau crize convulsive^c, fie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • orice convulsie cu manifestare clinică, focală sau generalizată, care se rezolvă rapid, fie • crize non-convulsive pe EEG, care se rezolvă prin intervenție, <p>Sau PIC^c crescută: edem focal/local observat la investigația neuroimagică.</p>	<p>Începeți administrarea de medicamente anticonvulsivante fără efect sedativ (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor.</p> <p>Începeți administrarea de dexametazonă 10 până la 20 mg i.v. la fiecare 8 până la 12 ore. Nu se recomandă steroizi pentru cefaleea izolată de gradul 3.</p> <p>Dacă nu există nicio ameliorare după 24 de ore sau în cazul în care toxicitatea neurologică se agravează, treceți la metilprednisolon (doză de încărcare de 2 mg/kg, urmată de 2 mg/kg divizate în 4 ori pe zi; reduceți treptat doza în decurs de 7 zile).</p> <p>Dacă se suspectează edem cerebral, luați în considerare hiperventilația și terapia hiperosmolară. Administrați metilprednisolon în doze mari (1 până la 2 g, repetați la fiecare 24 de ore, dacă este necesar; reduceți treptat doza conform indicațiilor clinice) și ciclofosfamidă 1,5 g/m².</p>

Grad de toxicitate neurologică, inclusiv simptome de prezentare ^a	Glucocorticoizi și medicamente anticonvulsivante
<p>Gradul 4* Pune viața în pericol.</p> <p>Scor ICE^b 0</p> <p>sau</p> <p>Nivel scăzut al conștienței^c, fie:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacientul nu poate fi trezit sau necesită stimulare tactică viguroasă sau repetitivă pentru a fi trezit, fie stupoare sau comă, <p>Sau crize convulsive^c, fie:</p> <ul style="list-style-type: none"> convulsii prelunge (>5 minute) care pun viața în pericol, fie crize convulsive repetitive, cu manifestare clinică sau pe traseul electric, fără revenire la starea inițială între acestea, <p>Sau manifestări de natură motorie^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> deficit motor focal profund, precum hemipareză sau parapareză, <p>Sau PIC crescută/edem cerebral^c, cu semne/simptome precum:</p> <ul style="list-style-type: none"> edem cerebral difuz observat la investigația neuroimagică sau postură de decerebrare sau decorticare sau paralizie de nerv cranian VI sau edem papilar sau triada Cushing. 	<p>Începeți administrarea de medicamente anticonvulsivante fără efect sedativ (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor.</p> <p>Începeți administrarea de dexametazonă 20 mg i.v. la fiecare 6 ore.</p> <p>Dacă nu există nicio ameliorare după 24 de ore sau în cazul în care toxicitatea neurologică se agravează, treceți la metilprednisolon în doze mari (1 până la 2 g, repetați la fiecare 24 de ore, dacă este necesar; reduceți treptat doza conform indicațiilor clinice). Luați în considerare ciclofosfamidă 1,5 g/m².</p> <p>Dacă se suspectează edem cerebral, luați în considerare hiperventilația și terapia hiperosmolară. Administrați metilprednisolon în doze mari (1 până la 2 g, repetați la fiecare 24 de ore, dacă este necesar; reduceți treptat doza conform indicațiilor clinice) și ciclofosfamidă 1,5 g/m².</p>

EEG = electroencefalogramă; ICE = encefalopatie asociată cu celulele imunitare efectoare; PIC = presiune intracraniană
 * Clasificare conform criteriilor CTCAE ale NCI și ICANS/ASTCT. Criteriile din 2019 pentru clasificarea toxicității neurologice (Lee et.al, 2019).

^a Abordarea terapeutică se stabilește în funcție de cel mai sever eveniment care nu se poate fi atribuit niciunei alte cauze.

^b Dacă pacientul poate fi trezit și poate răspunde la evaluarea ICE, evaluați: orientarea în timp și spațiu (orientarea cu privire la an, lună, oraș, spital = 4 puncte); numirea de obiecte (numirea a 3 obiecte, de exemplu, se arată către ceas, pix, nasture = 3 puncte); răspunsul la comenzi (de exemplu, „ridicați 2 degete” sau „închideți ochii și scoateți limba” = 1 punct); scrisul (capacitatea de a scrie o propoziție standard = 1 punct); și atenția (numărare inversă de la 100, din 10 în 10 = 1 punct). Dacă pacientul nu poate fi trezit și nu i se poate efectua evaluarea ICE (ICANS grad 4) = 0 puncte.

^c Nu poate fi atribuit niciunei alte cauze.

Citopenii prelunge

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

Infecții și neutropenie febrilă

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

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

Reactivare virală

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

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

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

Hipogamaglobulinemie

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

Neoplazii secundare, inclusiv de origine limfocitară T

Pacienții cărora li se administrează Abecma pot dezvolta neoplazii secundare. Tumorile maligne cu limfocite T au fost raportate în urma tratamentului împotriva tumorilor maligne hematologice prin terapie cu limfocite T care conțin un receptor de antigen himeric (CAR), îndreptată către BCMA sau CD19, inclusiv Abecma. Tumorile maligne cu limfocite T, inclusiv tumorile maligne CAR pozitive, au fost raportate în săptămânile și până la câțiva ani după administrarea unei terapii cu limfocite T care conțin un receptor de antigen himeric (CAR), îndreptată către BCMA sau CD19. S-au înregistrat decese. Pacienții trebuie monitorizați pe toată durata vieții pentru apariția neoplaziilor secundare. În cazul în care apare o neoplazie secundară cu origine în celulele T, compania trebuie contactată pentru a obține instrucțiuni privind recoltarea probelor tumorale în vederea testării.

Reacții de hipersensibilitate

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

Transmiterea unui agent infecțios

Deși Abecma este testat pentru sterilitate și micoplasmă, există un risc de transmitere a agenților infecțioși. Personalul medical care administrează Abecma trebuie, prin urmare, să monitorizeze pacienții pentru a observa semne și simptome de infecție după tratament și să administreze tratamentul corespunzător, dacă este necesar.

Interferența cu testarea virologică

Din cauza intervalelor limitate și scurte ale informațiilor genetice identice dintre vectorul lentiviral utilizat pentru a obține Abecma și HIV, unele teste pentru acidul nucleic al HIV (NAT) pot da un rezultat fals pozitiv.

Donarea de sânge, organe, țesut și celule

Pacienții tratați cu Abecma nu pot să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule pentru transplant.

Urmărire pe termen lung

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

Excipienți

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

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

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

Utilizarea tocilizumabului sau siltuximabului și a glucocorticoizilor

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

În studiul KarMMA-3, pacienții cu SEC cărora li s-a administrat tocilizumab sau siltuximab au prezentat niveluri de expansiune celulară a Abecma mai mari, măsurate printr-o valoare mediană a C_{\max} (N = 156) și a $ASC_{0-28 \text{ zile}}$ (N = 155) de 3,1 ori și, respectiv, 2,9 ori mai mare, în comparație cu pacienții cărora nu li s-a administrat tocilizumab sau siltuximab (N = 64 pentru C_{\max} și N = 63 pentru $ASC_{0-28 \text{ zile}}$). Pacienții cu SEC cărora li s-au administrat glucocorticoizi au prezentat niveluri de expansiune celulară a Abecma mai mari, măsurate printr-o valoare mediană a C_{\max} (N = 60) și a $ASC_{0-28 \text{ zile}}$ (N = 60) de 2,3 ori și, respectiv, 2,4 ori mai mare, în comparație cu pacienții cărora nu li s-au administrat glucocorticoizi (N = 160 pentru C_{\max} și N = 158 pentru $ASC_{0-28 \text{ zile}}$).

În mod similar, în studiul KarMMA, pacienții cu SEC cărora li s-a administrat tocilizumab au prezentat niveluri de expansiune celulară a Abecma mai mari, măsurate printr-o valoare mediană a C_{\max} (N = 66) și a $ASC_{0-28 \text{ zile}}$ (N = 65) de 1,4 ori și, respectiv, 1,6 ori mai mare, în comparație cu pacienții cărora nu

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

Vaccinuri cu virusuri vii

Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virus viu în timpul tratamentului cu Abecma sau ulterior tratamentului cu Abecma nu a fost studiată. Ca măsură de precauție, vaccinarea cu vaccinuri care conțin virusuri vii nu este recomandată timp de cel puțin 6 săptămâni înainte de începerea chimioterapiei cu limfodepleție, în timpul tratamentului cu Abecma și până la recuperarea imună după tratament.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

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

Consultați informațiile de prescriere pentru fludarabină și ciclofosamidă pentru informații privind necesitatea contracepției eficace la pacienții cărora li se administrează chimioterapie cu limfodepleție.

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

Sarcina

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

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

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele de siguranță descrise în această secțiune reflectă expunerea la Abecma din studiile KarMMa, CRB-401 și KarMMa-3 în cadrul cărora s-a administrat Abecma la 409 pacienți cu mielom multiplu recidivat și refractar. În studiile KarMMa (N = 128) și CRB-401 (N = 56), durata mediană a urmăririi (de la perfuzia cu Abecma până la data de oprire a colectării datelor) a fost de 20,8 luni. În studiul KarMMa-3 (N = 225), durata mediană a urmăririi a fost de 29,3 luni.

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 20\%$) au inclus SEC (84,6 %), neutropenie (80,0 %), anemie (63,6 %), trombocitopenie (55,0 %), infecții cu microorganisme patogene nespecificate (43,8 %), hipofosfatemie (33,3 %), diaree (33,0 %), leucopenie (32,8 %), hipopotasemie (32,0 %), fatigabilitate (29,8 %), greață (28,1 %), limfopenie (26,9 %), pirexie (24,7 %), infecții virale (23,2 %), cefalee (22,5 %), hipocalcemie (22,0 %), hipomagneziemie (21,3 %) și artralgie (20,0 %); alte evenimente adverse frecvente, care au apărut cu o frecvență mai scăzută și care au fost considerate importante din punct de vedere clinic, au inclus hipotensiune arterială (18,6 %), infecție a tractului respirator superior (15,6 %), hipogamaglobulinemie (13,7 %), neutropenie febrilă (11,2 %), pneumonie (11,0 %), tremor (5,6 %), somnolență (5,6 %), encefalopatie (3,4 %), sincopă (3,2 %) și afazie (2,9 %).

Reacții adverse grave au apărut la 57,2 % dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse grave ($\geq 5\%$) au inclus SEC (10,3 %) și pneumonie (7,1 %); alte evenimente adverse grave, care au apărut cu o frecvență mai scăzută și care au fost considerate importante din punct de vedere clinic, au inclus neutropenie febrilă (4,2 %), pirexie (3,7 %), neutropenie (2,7 %), sepsis (2,7 %), stare de confuzie (2,4 %), limfohistiocitoză hemofagocitară (1,7 %), trombocitopenie (1,5 %), encefalopatie (1,5 %), dispnee (1,5 %), crize convulsive (1,0 %), modificări ale stării mentale (1,0 %), hipoxie (0,7 %) și coagulare intravasculară diseminată (0,5 %).

Cele mai frecvente reacții adverse de gradul 3 sau 4 ($\geq 5\%$) au fost neutropenie (77,3 %), anemie (50,9 %), trombocitopenie (42,5 %), leucopenie (31,5 %), limfopenie (25,9 %), hipofosfatemie (19,8 %), infecții cu microorganisme patogene nespecificate (15,2 %), neutropenie febrilă (10,5 %), infecții virale (7,6 %), pneumonie (6,8 %), hipertensiune arterială (6,6 %), hipocalcemie (5,6 %) și infecții bacteriene (5,4 %).

Reacțiile adverse de gradul 3 sau 4 au fost observate mai des în primele 8 săptămâni post-perfuzie (93,2 %) comparativ cu după 8 săptămâni post-perfuzie (58,1 %). Cele mai frecvente reacții adverse de gradul 3 sau 4 raportate în primele 8 săptămâni după perfuzie au fost neutropenie (75,8 %), anemie (47,4 %), trombocitopenie (38,6 %), leucopenie (30,3 %), limfopenie (23,5 %) și hipofosfatemie (18,3 %).

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Tabelul 3 sintetizează reacțiile adverse observate în studiile clinice la 409 pacienți cărora li s-a administrat Abecma în intervalul de doză permis de la 150 până la 540 x 10⁶ celule T CAR pozitive (vezi Tabelul 6 la pct. 5.1 pentru intervalul de doză corespunzător de celule T viabile CAR pozitive în cadrul studiului KarMMa) și din raportările după punerea pe piață. Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

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

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvență - toate gradele
Infecții și infestări ^a	Infecții bacteriene Infecții virale Infecții cu microorganisme patogene nespecificate Infecții fungice	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Tumori maligne secundare de origine limfocitară T	Rare
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie Leucopenie Trombocitopenie Neutropenie febrilă Limfopenie Anemie Coagulare intravasculară diseminată	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Sindrom de eliberare de citokine Hipogamaglobulinemie Limfohistiocitoză hemofagocitară*	Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipofosfatemie Hipopotasiemie Hiponatremie Hipocalcemie Hipoalbuminemie Scăderea apetitului alimentar Hipomagneziemie	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente
Tulburări psihice	Insomnie Delir ^b	Foarte frecvente Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Encefalopatie ^c Cefalee* Amețeală ^d Afazie ^e Ataxie ^f Disfuncție motorie ^g Tremor Crize convulsive Hemipareză Sindrom de neurotoxicitate asociat cu celulele imunitare efectoare**	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Tahicardie* Fibrilație atrială*	Foarte frecvente Frecvente
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială* ^h	Foarte frecvente Foarte frecvente

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvență - toate gradele
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee Tuse Edem pulmonar Hipoxie*	Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături Diaree Greață Constipație Hemoragie gastrointestinală ⁱ	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie Mialgie	Foarte frecvente Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie* Fatigabilitate* ^j Edem ^k Frisoane* Astenie	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente
Investigații diagnostice	Valori crescute ale alanin-aminotransferazei Valori crescute ale aspartat-aminotransferazei Valori crescute ale fosfatazei alcaline în sânge Valori crescute ale proteinei C reactive*	Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Frecvente

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

** Evenimentul nu a fost colectat sistematic în studiile clinice.

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

^b Delirul include delir, dezorientare, agitație, halucinații, stare de neliniște.

^c Encefalopatia include amnezie, bradifrenie, tulburare cognitivă, stare de confuzie, nivel scăzut al conștiinței, tulburări de atenție, discalculie, disgrafie, encefalopatie, incoerență, letargie, afectare a memoriei, afectare mentală, modificări ale stării mentale, encefalopatie metabolică, neurotoxicitate, somnolență, stupoare.

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

^e Afazia include afazie, disartrie, vorbire lentă și tulburări de vorbire.

^f Ataxia include ataxie, dismetrie, tulburări de mers.

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

^h Hipotensiunea arterială include hipotensiune arterială, hipotensiune ortostatică.

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

^j Fatigabilitatea include fatigabilitate, stare generală de rău.

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindrom de eliberare de citokine

În cadrul studiilor grupate (KarMMA, CRB-401 și KarMMA-3), SEC a avut loc la 84,6 % dintre pacienții cărora li s-a administrat Abecma. SEC de gradul 3 sau mai mare (Lee et al, 2014) s-a produs la 5,1 % dintre pacienți, SEC letal (gradul 5) fiind raportat la 0,7 % dintre pacienți. Durata mediană până la debut, indiferent de grad, a fost de 1 zi (interval: de la 1 la 17), iar durata mediană a SEC a fost de 4 zile (interval: de la 1 la 63).

Manifestările cele mai frecvente ale SEC ($\geq 10\%$) au inclus pirexie (82,6 %), hipotensiune arterială (29,1 %), tahicardie (24,7 %), frisoane (18,8 %), hipoxie (15,9 %), cefalee (11,2 %) și valori crescute ale proteinei C reactive (10,5 %). Evenimentele de gradul 3 sau mai mare care pot fi observate în asociere cu SEC au inclus fibrilație atrială, sindrom de scurgere capilară, hipotensiune arterială, hipoxie și LHH/SAM.

Dintre cei 409 pacienți, la 59,7 % dintre pacienți s-a administrat tocilizumab; 37,2 % au primit o doză unică, în timp ce 22,5 % au primit mai mult de 1 doză de tocilizumab pentru tratamentul SEC. În general, 22,7 % dintre pacienți au primit cel puțin 1 doză de glucocorticoizi pentru tratamentul SEC. Dintre cei 92 de pacienți din studiile KarMMa și CRB-401 cărora li s-a administrat doza țintă de 450×10^6 celule T CAR pozitive, la 54,3 % dintre pacienți s-a administrat tocilizumab și la 22,8 % s-a administrat cel puțin 1 doză de glucocorticoizi pentru tratamentul SEC. Dintre cei 225 de pacienți din studiul KarMMa-3 cărora li s-a administrat perfuzie cu Abecma, la 71,6 % dintre pacienți s-a administrat tocilizumab și la 28,4 % s-a administrat cel puțin 1 doză de glucocorticoizi pentru tratamentul SEC. Vezi pct. 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul.

Reacții adverse neurologice, inclusiv ICANS

În cadrul studiilor grupate, la cei 409 pacienți, indiferent de atribuirea dată de investigator neurotoxicității, cele mai frecvente reacții adverse neurologice sau psihice (≥ 5 %) au inclus cefalee (22,5 %), amețală (12,5 %), stare de confuzie (11,0 %), insomnie (10,3 %), anxietate (5,9 %), tremor (5,6 %) și somnolență (5,6 %). Alte reacții adverse neurologice, care au apărut cu o frecvență mai scăzută și care au fost considerate importante din punct de vedere clinic, au inclus encefalopatie (3,4 %) și afazie (2,9 %).

Neurotoxicitatea identificată de investigatori, care a fost metoda primară de evaluare a neurotoxicității asociate cu celulele T CAR în studiile KarMMa și KarMMa-3, s-a produs la 57 (16,1 %) dintre cei 353 de pacienți cărora li s-a administrat Abecma, inclusiv gradul 3 sau 4 la 3,1 % dintre pacienți (fără evenimente de gradul 5). Durata mediană până la debutul primului eveniment a fost de 3 zile (interval: de la 1 la 317; un pacient a dezvoltat encefalopatie în ziua 317 ca urmare a agravării pneumoniei și colitei cu *Clostridium difficile*). Durata mediană a fost de 3 zile (interval: de la 1 la 252; un pacient a dezvoltat neurotoxicitate [cel mai mare grad fiind gradul 3] la 43 de zile după perfuzia cu ide-cel, care s-a rezolvat după 252 de zile). În general, la 7,1 % dintre pacienți s-a administrat cel puțin 1 doză de glucocorticoizi pentru tratamentul neurotoxicității asociate cu celulele T CAR.

În studiul KarMMa, la toate nivelurile de doză țintă, la 7,8 % dintre pacienți s-a administrat cel puțin 1 doză de glucocorticoizi pentru tratamentul neurotoxicității asociate cu celulele T CAR, în timp ce la doza țintă de 450×10^6 celule T CAR pozitive, la 14,8 % dintre pacienți s-a administrat cel puțin 1 doză de glucocorticoizi.

În studiul KarMMa-3, în rândul tuturor pacienților cărora li s-a administrat perfuzie cu Abecma la intervalul de doză țintă, la 6,7 % dintre pacienți s-a administrat cel puțin 1 doză de glucocorticoizi pentru tratamentul neurotoxicității asociate cu celulele T CAR.

La cei 353 de pacienți din studiile KarMMa și KarMMa-3, manifestările cele mai frecvente ale neurotoxicității identificate de investigator (≥ 2 %) au inclus stare de confuzie (8,5 %), encefalopatie (3,4 %), somnolență (2,8 %), afazie (2,5 %), tremor (2,3 %), tulburări de atenție (2,0 %) și disgrafie (2,0 %). Vezi pct. 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul.

Neutropenie febrilă și infecții

În cadrul studiilor grupate, infecțiile au apărut la 62,8 % dintre pacienți. Infecțiile de gradul 3 sau 4 au apărut la 23,2 % dintre pacienți. Infecțiile de gradul 3 sau 4 cu un microorganism patogen nespecificat au apărut la 15,2 %, infecțiile virale la 7,6 %, infecțiile bacteriene la 4,6 % și infecțiile fungice la 1,2 % dintre pacienți. Infecțiile cu un microorganism patogen nespecificat letale au fost raportate la 2,0 % dintre pacienți, 0,7 % dintre pacienți au avut infecție fungică sau virală letală, iar 0,2 % dintre pacienți au avut infecție bacteriană letală. Vezi pct. 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul.

Neutropenia febrilă (gradul 3 sau 4) a fost observată la 10,8 % dintre pacienți după perfuzia cu Abecma. Neutropenia febrilă poate fi concomitentă cu SEC. Vezi pct. 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul.

Citopenie prelungită

Pacienții pot manifesta citopenii prelungite după chimioterapia cu limfodepleție și perfuzia cu Abecma. În cadrul studiilor grupate, 38,2 % dintre cei 395 de pacienți care au avut neutropenie de gradul 3 sau 4 și 71,3 % dintre cei 230 de pacienți care au manifestat trombocitopenie de gradul 3 sau 4 în prima lună după perfuzia cu Abecma nu se recuperaseră la ultima evaluare din prima lună. Dintre cei 151 de pacienți cu neutropenie nerezolvată în luna 1, 88,7 % s-au recuperat de la neutropenia de gradul 3 sau 4, cu o durată mediană până la recuperare de 1,9 luni de la perfuzia cu Abecma. Dintre cei 164 de pacienți cu trombocitopenie nerezolvată în luna 1, 79,9 % s-au recuperat de la trombocitopenia de gradul 3 sau 4, cu o durată mediană până la recuperare de 2,0 luni. Vezi pct. 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul.

Hipogamaglobulinemie

Hipogamaglobulinemia a fost raportată la 13,7 % dintre pacienții cărora li s-a administrat Abecma în cadrul studiilor grupate, cu o durată mediană până la debut de 90 de zile (interval: 1 până la 326). Vezi pct. 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul.

Imunogenitate

Abecma are potențialul de a induce anticorpi anti-CAR. În studiile clinice, imunogenitatea umorală a Abecma a fost măsurată prin măsurarea anticorpilor anti-CAR în ser înainte și după administrare. În cadrul studiilor grupate KarMMa, CRB-401 și KarMMa-3, 3,2 % dintre pacienți au avut rezultat pozitiv la testul anticorpilor anti-CAR efectuat pre-perfuzie, iar anticorpii anti-CAR post-perfuzie au fost detectați la 56,2 % dintre pacienți. Nu există nicio dovadă că prezența anticorpilor anti-CAR pre- sau post-perfuzie afectează expansiunea celulară, siguranța sau eficacitatea Abecma.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Există date limitate privind supradozajul cu Abecma.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente antineoplazice, codul ATC: L01XL07.

Mecanism de acțiune

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

Eficacitate și siguranță clinică

KarMMA-3

KarMMA-3 a fost un studiu deschis, multicentric, randomizat, controlat, care a evaluat eficacitatea și siguranța Abecma, comparativ cu schemele standard de tratament, la pacienții adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar cărora li se administraseră două până la patru tratamente anterioare împotriva mielomului, inclusiv o substanță imunomodulatoare, un inhibitor de proteazom, și daratumumab, și care fuseseră refractari la cea mai recentă schemă anterioară de tratament împotriva mielomului. Înainte de randomizare, fiecărui pacient i-a fost alocată o schemă standard de tratament, în funcție de cel mai recent tratament împotriva mielomului administrat. Schemele standard de tratament au constatat din daratumumab, pomalidomidă, dexametazonă (DPd), daratumumab, bortezomib, dexametazonă (Dvd), ixazomib, lenalidomidă, dexametazonă (IRd), carfilzomib, dexametazonă (Kd) sau elotuzumab, pomalidomidă, dexametazonă (EPd). La pacienții randomizați în brațul cu Abecma, schema standard de tratament alocată urma să fie utilizată ca terapie de legătură, dacă era indicat din punct de vedere clinic.

Studiul a inclus pacienți care au obținut răspuns (răspuns minim sau mai bun) la cel puțin 1 schemă anterioară de tratament și au avut un status de performanță ECOG de 0 sau 1. Studiul a exclus pacienții cu afectare a SNC în mielom, antecedente de tulburări ale SNC (cum ar fi crize convulsive), TCS alogen anterior sau tratament anterior cu orice terapie genică pentru cancer, terapie celulară investigațională pentru cancer sau terapie țintită BCMA, tratament în curs cu imunosupresoare, clearance al creatininei serice < 45 ml/min, valori serice ale aspartat aminotransferazei (AST) sau alanin aminotransferazei (ALT) > 2,5 ori limita superioară a valorilor normale și fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) < 45 %. Pacienții au fost excluși, de asemenea, dacă numărul absolut de neutrofile a fost < 1 000/μl și numărul de trombocite a fost < 75 000/μl la pacienții la care < 50 % dintre celulele nucleate ale măduvei osoase erau celule plasmatică, și dacă numărul de trombocite a fost < 50 000/μl la pacienții la care ≥ 50 % dintre celulele nucleate ale măduvei osoase erau celule plasmatică.

Pacienții au fost randomizați într-un raport de 2:1 pentru a li se administra fie Abecma (N = 254), fie scheme standard de tratament (N = 132) pentru mielomul multiplu recidivat și refractar. Randomizarea a fost stratificată în funcție de vârstă, numărul de scheme anterioare de tratament împotriva mielomului și anomaliiile citogenetice cu risc înalt. Pacienților cărora li s-au administrat scheme standard de tratament li s-a permis administrarea de Abecma la progresia confirmată a bolii.

Pacienților randomizați la Abecma urma să li se administreze chimioterapie cu limfodepleție, constând din ciclofosamidă (300 mg/m² sub formă de perfuzie i.v. zilnică timp de 3 zile) și fludarabină (30 mg/m² sub formă de perfuzie i.v. zilnică timp de 3 zile) începând cu 5 zile înainte de data țintă a perfuziei cu Abecma. A fost permis până la 1 ciclu de terapie antineoplazică cu DPd, Dvd, IRd, Kd sau EPd pentru controlul bolii (terapie de legătură) în perioada dintre afereză și cu până la 14 zile înainte de începerea chimioterapiei cu limfodepleție.

Dintre cei 254 de pacienți randomizați la Abecma, s-a efectuat leucafereză la 249 (98 %) de pacienți și s-a administrat Abecma la 225 (88,6 %) de pacienți. Dintre cei 225 de pacienți, la 192 (85,3 %) de pacienți s-a administrat terapie de legătură. La 29 de pacienți nu s-a administrat Abecma din cauza decesului (n = 4), a evenimentelor adverse (n = 5), a retragerii pacientului (n = 2), a deciziei medicului (n = 7), a neîndeplinirii criteriilor de tratament cu chimioterapie cu limfodepleție (n = 8) sau a eșecului de fabricație (n = 3).

Intervalul de doză permis a fost de la 150 până la 540 x 10⁶ celule T CAR pozitive. Doza mediană efectiv administrată a fost de 445,3 x 10⁶ celule T CAR pozitive (interval: de la 174,9 până la 529,0 x 10⁶ celule T CAR pozitive). Durata mediană între leucafereză și momentul când medicamentul a devenit disponibil a fost de 35 de zile (interval: de la 24 la 102 zile) și durata mediană între leucafereză și perfuzie a fost de 49 de zile (interval: de la 34 la 117 zile).

Dintre cei 132 de pacienți randomizați la schemele standard de tratament, s-a administrat tratament la 126 (95,5 %) de pacienți. Șase pacienți au întrerupt studiul fără a li se administra tratament din cauza

progresiei bolii (n = 1), a retragerii pacientului (n = 3) sau a deciziei medicului (n = 2). Pacienților cărora li s-au administrat scheme standard de tratament li s-a permis administrarea de Abecma la cererea investigatorului, după confirmarea progresiei bolii de către comitetul de evaluare independent (CEI), pe baza criteriilor Grupului de lucru internațional pentru mielom (IMWG) și după confirmarea eligibilității. Dintre pacienții eligibili, s-a efectuat leucafereză la 69 (54,8 %) de pacienți și s-a administrat Abecma la 60 (47,6 %) de pacienți.

Tabelul 4 sintetizează caracteristicile inițiale ale pacienților și ale bolii în studiul KarMMa-3.

Tabelul 4. Caracteristicile inițiale demografice/ale bolii pentru pacienții din studiul KarMMa-3

Caracteristică	Abecma (N = 254)	Scheme standard de tratament (N = 132)
Vârsta (ani)		
Mediană (min, max)	63 (30, 81)	63 (42, 83)
≥ 65 ani, n (%)	104 (40,9)	54 (40,9)
≥ 75 ani, n (%)	12 (4,7)	9 (6,8)
Sex masculin, n (%)	156 (61,4)	79 (59,8)
Rasă, n (%)		
Asiatică	7 (2,8)	5 (3,8)
Afro-americană	18 (7,1)	18 (13,6)
Caucasiană	172 (67,7)	78 (59,1)
Status de performanță ECOG, n (%)^a		
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)
Pacienți cu plasmocitom extramedular, n (%)	61 (24,0)	32 (24,2)
Durata de la diagnosticul inițial (ani) n mediană (min, max)	251 4,1 (0,6, 21,8)	131 4,0 (0,7, 17,7)
Transplant anterior de celule stem, n (%)	214 (84,3)	114 (86,4)
Anomalii citogenetice la momentul inițial, n (%)^b		
Risc înalt ^c	107 (42,1)	61 (46,2)
Risc non-înalt	114 (44,9)	55 (41,7)
Neevaluabil/lipsă	33 (13,0)	16 (12,1)
Stadiul ISS revizuit la momentul inițial (derivat)^d, n (%)		
Stadiul I	50 (19,7)	26 (19,7)
Stadiul II	150 (59,1)	82 (62,1)
Stadiul III	31 (12,2)	14 (10,6)
Necunoscut	23 (9,1)	10 (7,6)

Caracteristică	Abecma (N = 254)	Scheme standard de tratament (N = 132)
Distribuția schemelor anterioare de tratament împotriva mielomului, n (%)		
2	78 (30,7)	39 (29,5)
3	95 (37,4)	49 (37,1)
4	81 (31,9)	44 (33,3)
Statusul refractar la clasele anterioare de terapie, n (%)		
IMiD	224 (88,2)	124 (93,9)
Inhibitor de proteazom (PI)	189 (74,4)	95 (72,0)
Anticorpi anti-CD38	242 (95,3)	124 (93,9)
Triplu refractar^e, n (%)	164 (64,6)	89 (67,4)

ECOG = Grupul estic de cooperare în oncologie; IMiD = substanțe imunomodulatoare; ISS = Sistemul internațional de stadializare; max = maxim; min = minim

^a Toți subiecții au avut statusul ECOG 0 sau 1 la selecție, dar statusul ECOG putea fi > 1 la momentul inițial.

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

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

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

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

Criteriul final principal de evaluare privind eficacitatea a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) în conformitate cu Criteriile de răspuns uniforme pentru mielomul multiplu ale IMWG, așa cum a fost determinată de către un comitet de evaluare independent (CEI). Alte măsuri de evaluare privind eficacitatea au inclus rata globală de răspuns (RGR), supraviețuirea generală (SG) și rezultatele raportate de pacient. La o analiză intermediară prespecificată la 80 % din fracțiunea de informații, cu durată mediană de urmărire de 18,6 luni, Abecma a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SFP, comparativ cu brațul cu scheme standard de tratament; RR = 0,493 (Î 95 %: 0,38, 0,65, valoarea p bilaterală < 0,0001). Rezultatele analizei primare ulterioare (prezentate în Tabelul 5 și Figura 1), cu o durată mediană de urmărire de 30,9 luni, au fost în concordanță cu analiza intermediară.

Tabelul 5. Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea în cadrul studiului KarMMa-3 (populația cu intenție de tratament)

	Brațul cu Abecma (N = 254)	Brațul cu scheme standard de tratament (N = 132)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Număr de evenimente, n (%)	184 (72,4)	105 (79,5)
Mediană, luni [Î 95 %] ^a	13,8 [11,8, 16,1]	4,4 [3,4, 5,8]
Rată de risc [Î 95 %] ^b	0,49 [0,38, 0,63]	
Rata globală de răspuns		
n (%)	181 (71,3)	56 (42,4)
Î 95 % (%) ^c	(65,7, 76,8)	(34,0, 50,9)
RC sau mai bun (RCs+RC)	111 (43,7)	7 (5,3)
RCs	103 (40,6)	6 (4,5)
RC	8 (3,1)	1 (0,8)
RPFB	45 (17,7)	15 (11,4)
RP	25 (9,8)	34 (25,8)
DR dacă cel mai bun răspuns este RC		
N	111	7
Mediană, luni [Î 95 %]	15,7 [12,1, 22,1]	24,1 [4,6, NA]
DR dacă cel mai bun răspuns este RP		
N	181	56
Mediană, luni [Î 95 %]	16,5 [12,0, 19,4]	9,7 [5,4, 15,5]
Status negativ al BRM determinat prin NGS și ≥ RC		
Rata de negativitate a BRM, n (%) ^d	57 (22,4)	1 (0,8)
Î 95 % (%) ^c	(17,3, 27,6)	(0,0, 2,2)

Î = interval de încredere; RC = răspuns complet; DR = durata răspunsului; BRM = boală reziduală minimă; RP = răspuns parțial; RCs = răspuns complet strict; RPFB = răspuns parțial foarte bun.

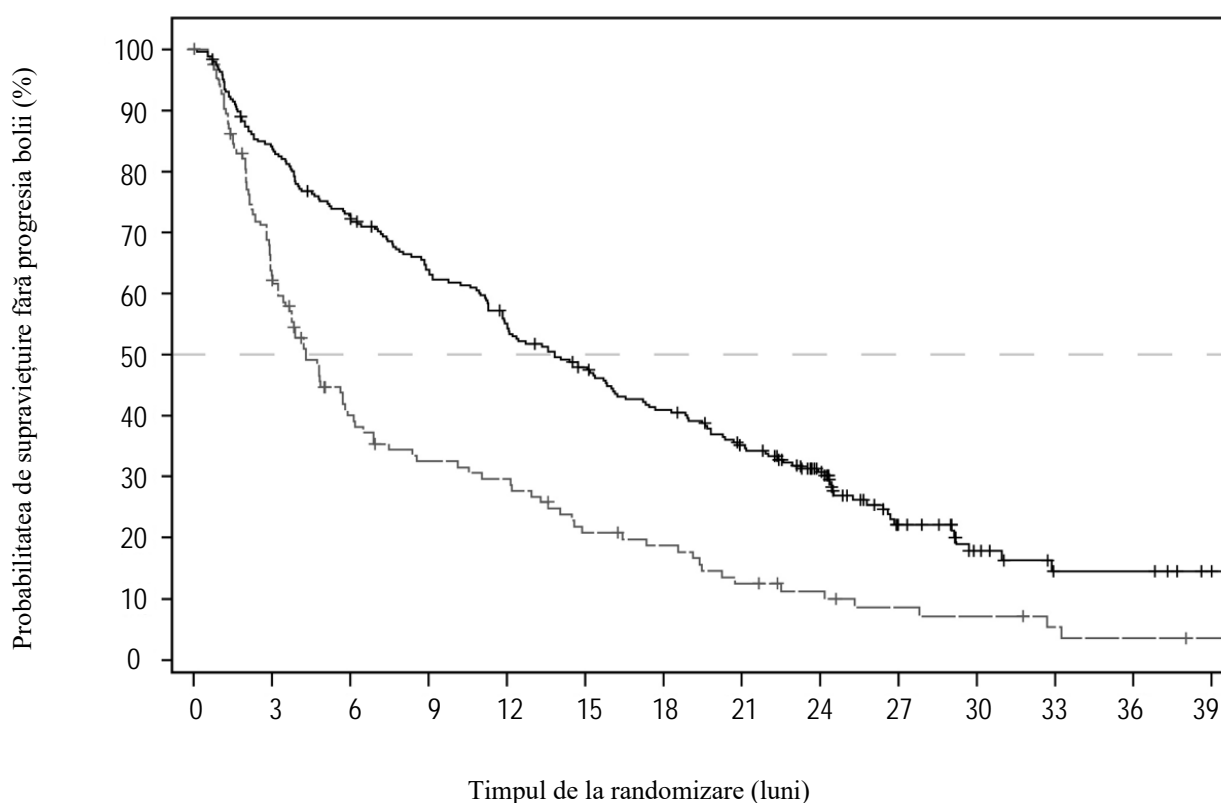
^a Estimare Kaplan-Meier.

^b Bazat pe modelul stratificat univariat de riscuri proporționale Cox.

^c Interval de încredere Wald bilateral.

^d Negativitatea BRM a fost definită ca proporția tuturor pacienților din populația ITT care au obținut RC sau RC strict și sunt BRM negativi în orice moment în decurs de 3 luni înainte de obținerea RC sau RC strict, până la momentul progresiei sau decesului. Pe baza unui prag de 10^{-5} utilizând ClonoSEQ, un test de secvențiere de generație următoare (NGS).

Figura 1. Graficul Kaplan-Meier al supraviețuirii fără progresia bolii pe baza evaluării CEI în studiul KarMMa-3 (populația cu intenție de tratament)



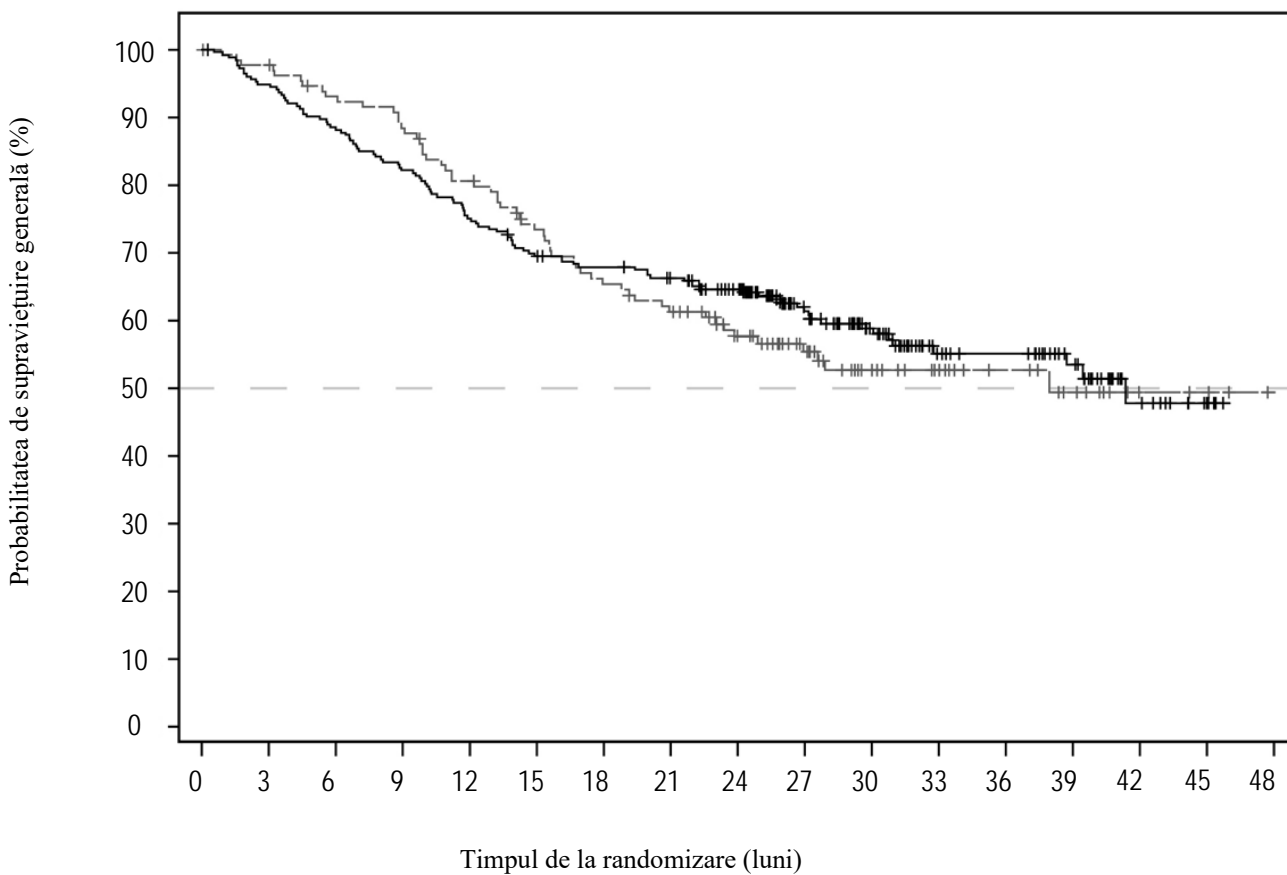
Numărul de subiecți la risc

—	Abecma													
	254	206	177	153	131	111	94	77	54	25	14	7	7	2
- - -	Scheme standard de tratament													
	132	76	43	34	31	21	18	12	9	6	5	3	2	1

La momentul analizei finale pentru SFP, 74 % dintre evenimentele planificate de SG fuseseră atinse. Pacienților cărora li se administraseră scheme standard de tratament li s-a permis administrarea de Abecma la progresia confirmată a bolii; datele pentru SG sunt, prin urmare, afectate de factorul de confuzie reprezentat de cei 74 (56,1 %) de pacienți din brațul cu scheme standard de tratament cărora li s-a administrat Abecma ca terapie ulterioară. SG mediană pentru Abecma a fost de 41,4 luni (ÎI 95 %: 30,9, NR) față de schemele standard de tratament de 37,9 luni (ÎI 95 %: 23,4, NR); $RR = 1,01$ (ÎI 95 %: 0,73, 1,40). Figura 2 prezintă curba Kaplan-Meier pentru SG la populația cu intenție de tratament (necorectată pentru tranziție).

Comparativ cu brațul cu scheme standard de tratament (9/132; 6,8 %), la o proporție mai mare de pacienți s-a înregistrat deces în decurs de 6 luni după randomizarea în brațul cu Abecma (30/254; 11,8 %). Din cei 30 de pacienți din brațul cu Abecma cu eveniment de deces prematur, la 17 pacienți nu s-a administrat niciodată tratament cu Abecma, iar 13 dintre acești 17 au decedat din cauza progresiei bolii. Factorii de risc înalt, precum anomalii citogenetice cu risc înalt, stadiul III R-ISS, prezența plasmocitomului extramedular sau încărcătura tumorală mare (vezi pct. 4.4 privind boala cu progresie rapidă) sunt asociați cu un risc crescut de deces prematur.

Figura 2. Graficul Kaplan-Meier al supraviețuirii generale pe baza evaluării CEI în studiul KarMMA-3 (populația cu intenție de tratament)



Numărul de subiecți la risc

— Abecma

254 240 223 208 190 175 169 161 143 103 75 48 44 30 13 4 0

- - - - Scheme standard de traitement

132	128	120	114	103	91	81	75	59	45	32	24	18	11	4	3	0
-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---

KarMMA

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

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

Dintre cei 140 de pacienți care au fost înrolați (adică au fost supuși leucaferezei), la 128 de pacienți s-a administrat perfuzia cu Abecma. Dintre cei 140 de pacienți, numai unul nu a primit medicamentul din

cauza eșecului de fabricație. Altor unsprezece pacienți nu li s-a administrat Abecma din cauza deciziei medicului (n = 3), retragerii pacientului (n = 4), evenimentelor adverse (n = 1), bolii progresive (n = 1) sau decesului (n = 2) înainte de a li se administra Abecma.

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

Dozele țintă în studiul clinic au fost de 150, 300 sau 450 x 10⁶ celule T CAR pozitive per perfuzie. Intervalul de doză permis a fost de la 150 până la 540 x 10⁶ celule T CAR pozitive. Tabelul 6 de mai jos prezintă nivelurile de doză țintă utilizate în studiul clinic, pe baza numărului total de celule T CAR pozitive, și intervalul corespunzător al dozei efective administrate, definit drept celule T viabile CAR pozitive.

Tabelul 6. Doza totală de celule T CAR pozitive și intervalul de doză corespunzător de celule T viabile CAR pozitive (x10⁶) – studiul KarMMa

Doza țintă pe baza numărului total de celule T CAR pozitive, incluzând atât celule viabile cât și neviabile (x10⁶)	Celule T viabile CAR pozitive (x10⁶) (min., max.)
150	133 până la 181
300	254 până la 299
450	307 până la 485

Tabelul 7 sintetizează caracteristicile inițiale ale pacienților și ale bolii pentru populația înrolată și tratată în studiu.

Tabelul 7. Caracteristicile inițiale demografice/ale bolii pentru populația de studiu – studiul KarMMa

Caracteristică	Total înrolați (N = 140)	Total tratați (N = 128)
Vârsta (ani)		
Mediană (min, max)	60,5 (33, 78)	60,5 (33, 78)
≥ 65 ani, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 ani, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Sex masculin, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Rasă, n (%)		
Asiatică	3 (2,1)	3 (2,3)
Afro-americană	8 (5,7)	6 (4,7)
Caucasiană	113 (80,7)	103 (80,5)
Status de performanță ECOG, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 ^a	3 (2,1)	3 (2,3)
Pacienți cu plasmocitom extramedular, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Durata de la diagnosticul inițial (ani), mediană (min, max)	6 (1,0, 17,9)	6 (1,0, 17,9)

Caracteristică	Total înrolați (N = 140)	Total tratați (N = 128)
Transplant anterior de celule stem, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Risc citogenetic înalt la momentul inițial^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Stadiul ISS revizuit la momentul inițial (derivat)^d, n (%)		
Stadiul I	14 (10,0)	14 (10,9)
Stadiul II	97 (69,3)	90 (70,3)
Stadiul III	26 (18,6)	21 (16,4)
Necunoscut	3 (2,1)	3 (2,3)
Numărul de terapii antimiелom anterioare^e, mediană (min, max)	6 (3, 17)	6 (3, 16)
Triplu refractar^f, n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Clearance al creatininei (ml/min), n (%)		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
Între 30 și < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
Între 45 și < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
Între 60 și < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

max = maxim; min = minim

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

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

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

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

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

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

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

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

Rezultatele privind eficacitatea, pentru toate dozele țintă vizate în studiul clinic (150 până la 450×10^6 celule T CAR pozitive), sunt prezentate în Tabelul 8. Durata mediană a urmăririi a fost de 19,9 luni pentru toți pacienții cărora li s-a administrat Abecma.

Tabelul 8. Rezumatul eficacității pe baza studiului KarMMA

	Înrolați ^a (N = 140)	Populația tratată Doza țintă de Abecma (celule T CAR pozitive)			
		150 x 10 ^{6b} (N = 4)	300 x 10 ⁶ (N = 70)	450 x 10 ⁶ (N = 54)	Total 150 până la 450 x 10 ⁶ (N = 128)
Rata globală de răspuns (RCs+RC+RPFB+RP), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
Î 95 % ^c	59,4, 74,9	6,8, 93,2	56,4, 79,1	68,6, 90,7	65,8, 81,1
RC sau mai bun, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
Î 95 % ^c	22,4, 37,6	0,6, 80,6	18,4, 40,6	25,9, 53,1	24,7, 40,9
RPFB sau mai bun, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
Î 95 % ^c	40,3, 56,9	6,8, 93,2	32,4, 56,7	50,6, 77,3	44,5, 61,8
Status negativ al BRM^d și ≥ RC					
Pe baza pacienților tratați	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
Î 95 %	–	0,6, 80,6	14,8, 36,0	15,0, 39,7	17,8, 33,4
Durata până la răspuns, n	94	2	48	44	94
Mediană (luni)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Min, max	0,5, 8,8	1,0, 1,0	0,5, 8,8	0,9, 2,0	0,5, 8,8
Durata răspunsului (RP sau mai bun)^e, n	94	2	48	44	94
Mediană (luni)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
Î 95 %	8,0, 11,4	2,8, 28,8	5,4, 11,0	10,3, 17,0	8,0, 11,4

CAR = receptorul chimeric de antigen; Î = interval de încredere; RC = răspuns complet; BRM = boală reziduală minimă; NE = neestimabil; RP = răspuns parțial; RCs = răspuns complet strict; RPFB = răspuns parțial foarte bun.

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

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

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

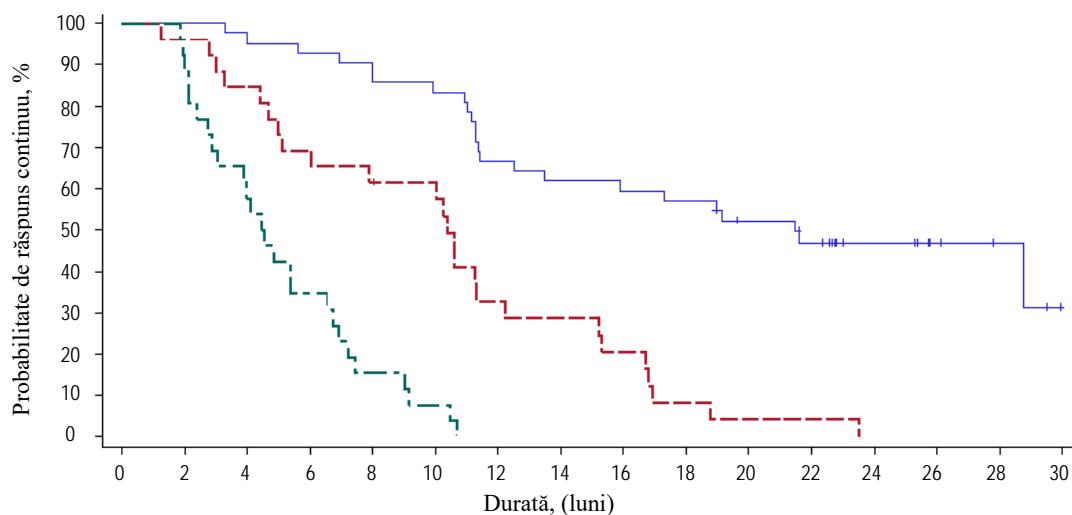
^d Pe baza unui prag de 10⁻⁵ utilizând un test de secvențiere de generație următoare. Î 95 % pentru procentul de negativitate al BRM utilizează Î exact Clopper-Pearson pentru nivelurile individuale ale dozelor țintă, precum și pentru populația tratată.

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

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

Curba Kaplan-Meier a duratei răspunsului în funcție de cel mai bun răspuns global este prezentată în Figura 3.

Figura 3. Curba Kaplan-Meier a duratei răspunsului pe baza evaluării independente a comitetului de răspuns în conformitate cu criteriile IMWG – în funcție de cel mai bun răspuns global (populația tratată cu Abecma – studiul KarMMa)



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

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

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

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

Î = interval de încredere; IMWG = Grupul de lucru internațional pentru mielom; NE = neestimabil. Doi pacienți cu o doză de 150×10^6 celule T CAR pozitive, care nu se încadrează în intervalul de doză aprobat, sunt incluși în Figura 3.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În studiile clinice cu Abecma, 163 (39,9 %) de pacienți au avut vârsta de 65 de ani sau peste, iar 17 (4,2 %) au avut vârsta de 75 de ani sau peste. Nu s-au observat diferențe importante din punct de vedere clinic în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea Abecma între acești pacienți și pacienții cu vârsta sub 65 de ani.

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

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

Concentrațiile transgenei Abecma au fost asociate pozitiv cu răspunsul tumoral obiectiv (răspuns parțial sau mai bun). La pacienții cărora li s-a administrat Abecma în cadrul studiului KarMMa-3, valorile C_{max} mediane la subiecții cu răspuns ($N = 180$) au fost de aproximativ 5,4 ori mai mari comparativ cu valorile corespunzătoare la subiecții fără răspuns ($N = 40$). Valoarea ASC_{0-28} zile

mediană la subiecții cu răspuns (N = 180) a fost de aproximativ 5,5 ori mai mare comparativ cu subiecții fără răspuns (N = 38). La pacienții cărora li s-a administrat Abecma în cadrul studiului KarMMA, valorile C_{max} mediane la subiecții cu răspuns (N = 93) au fost de aproximativ 4,5 ori mai mari comparativ cu valorile corespunzătoare la subiecții fără răspuns (N = 34). Valoarea ASC_{0-28} zile mediană la pacienții cu răspuns (N = 93) a fost de aproximativ 5,5 ori mai mare comparativ cu subiecții fără răspuns (N = 32).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică

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

Efectele vârstei, greutateii, sexului sau rasei

Vârsta (interval: de la 30 la 81 de ani) nu a avut niciun impact asupra parametrilor de expansiune ai Abecma. Farmacocinetica Abecma la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu a fost evaluată.

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

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

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

CryoStor CS10 (conține dimetil sulfoxid)

Clorură de sodiu

Gluconat de sodiu

Acetat de sodiu trihidrat

Clorură de potasiu

Clorură de magneziu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

1 an.

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

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Abecma trebuie păstrat în faza de vapori a azotului lichid (≤ -130 °C) și trebuie să rămână congelat până când pacientul este pregătit pentru tratament, pentru a asigura disponibilitatea celulelor viabile pentru administrarea la pacient. Medicamentul decongelat nu trebuie recongelat.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Abecma trebuie transportat în cadrul unității în recipiente închise, care nu se pot sparge, etanșe la scurgeri.

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

Prepararea înainte de administrare

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

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

Decongelare

- A se scoate punga de perfuzie cu Abecma din casetă și a se inspecta punga de perfuzie pentru a depista orice breșe de integritate a recipientului, cum sunt rupturi sau crăpături, înainte de decongelare. Dacă punga de perfuzie pare a fi deteriorată sau prezintă scurgeri, aceasta nu

trebuie perfuzată și trebuie eliminată conform recomandărilor locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

- A se pune punga de perfuzie într-o a doua pungă sterilă.
- A se decongela Abecma la aproximativ 37 °C, folosind un dispozitiv de decongelare aprobat sau o baie de apă, până când nu există gheață vizibilă în punga de perfuzie. A se amesteca ușor conținutul pungii pentru a dispersa acumulările vizibile de material celular. Este de așteptat ca în Abecma să existe mici acumulări de material celular. A nu se spăla, a nu se centrifuga și/sau a nu se resuspenda Abecma în substanțe noi înainte de perfuzie.

Administrare

- A se amorsa tubulatura setului de perfuzie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) înainte de perfuzie. Setul de perfuzie cu filtru încorporat (un filtru fără depleție leucocitară cu o dimensiune a porilor între 170 și 260 μm) trebuie utilizat pentru produsele decongelate.
- A se administra perfuzia cu Abecma în decurs de 1 oră de la începerea decongelării, cât de repede este tolerat prin curgere gravitațională.
- După ce a fost administrat întregul conținut al pungii de perfuzie, se clătește tubulatura, inclusiv filtrul încorporat, cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) la aceeași viteză de perfuzare, pentru a asigura că pacientului îi sunt administrate prin perfuzie cât mai multe celule posibil.
- A se urma aceeași procedură pentru toate pungile de perfuzie ulterioare pentru pacientul identificat.

Măsuri de luat în caz de expunere accidentală

În caz de expunere accidentală, trebuie respectate recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană. Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Abecma trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentul neutilizat și toate materialele care au intrat în contact cu Abecma (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1539/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 august 2021
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 08 iunie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

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

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

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

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

BMS Netherlands Operations B.V.
Francois Aragostraat 2
2342 DK Oegstgeest
Olanda

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

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

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

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

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

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

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

Elemente cheie:

Disponibilitatea tocilizumabului și calificarea centrului prin intermediul programului de distribuție controlată

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

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

Program educațional

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

Programul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății

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

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

Programul educațional pentru pacient

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

- riscurile de SEC și reacții adverse neurologice grave asociate cu Abecma;
- necesitatea de a raporta imediat simptomele de SEC și neurotoxicitate suspectate către medicul curant;
- nevoia de a rămâne în apropierea locului în care s-a administrat Abecma timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzia cu Abecma;

- necesitatea de a avea în permanență asupra sa cardul pentru pacient;
- o atenționare către pacienți de a prezenta cardul pentru pacient tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății, inclusiv în situații de urgență și un avertisment către profesioniștii din domeniul sănătății care indică faptul că pacientul utilizează Abecma;
- câmpuri pentru înregistrarea detaliilor de contact ale medicului care eliberează prescripția și numărului lotului.

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

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

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

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

RECIPIENT SECUNDAR (CASETĂ)

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

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

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Celule T autologe umane modificate genetic *ex vivo* utilizând un vector lentiviral care codifică un receptor chimeric de antigen (CAR) ce recunoaște BCMA.

Conține 260 - 500 x 10⁶ celule T viabile CAR+.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se iradia.
Administrare intravenoasă.
A se amesteca ușor conținutul pungii în timpul decongelării.
A NU se utiliza un filtru pentru depleție leucocitară.
A se identifica în mod corect pacientul și produsul vizat.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra congelat în faza de vapori a azotului lichid ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).

A nu se decongela produsul până la utilizare.

A nu se recongela.

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

Acest medicament conține celule sanguine umane.

Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1539/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

SEC:

Prenume:

Nume:

Data nașterii pacientului:

ID/DIN Aph:

JOIN:

Lot:

ID Recipient:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

PUNGĂ DE PERFUZIE

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

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

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra congelat în faza de vapori a azotului lichid ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).

A nu se decongela produsul până la utilizare.

A nu se recongela.

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

Acest medicament conține celule sanguine umane.

Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1539/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

SEC:

Prenume:

Nume:

Data nașterii pacientului:

ID/DIN Aph:

JOIN:

Lot:

ID Recipient:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE PUNGĂ DE PERFUZIE - ETICHETA LANȚULUI DE IDENTIFICATORI

1. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI
--

SEC:

Prenume:

Nume:

Data nașterii pacientului:

ID/DIN Aph:

JOIN:

Data expirării:

ID Recipient:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE CERTIFICATUL DE ELIBERARE PENTRU PERFUZIE (CePI) INCLUS ÎN FIECARE LIVRARE PENTRU UN PACIENT

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

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

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Celule T autologe umane modificate genetic *ex vivo* utilizând un vector lentiviral care codifică un receptor chimeric de antigen (CAR) ce recunoaște BCMA.

3. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ ȘI DOZA DE MEDICAMENT

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

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

4. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

PĂSTRAȚI ACEST DOCUMENT ȘI ȚINEȚI-L LA ÎNDEMÂNĂ ÎN MOMENTUL PREGĂTIRII PENTRU ADMINISTRAREA ABECMA.

Numai pentru utilizare autologă.

6. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Nu este cazul.

7. DATA DE EXPIRARE ȘI ALTE INFORMAȚII SPECIFICE LOTURILOR

Informații privind medicamentul și doza

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

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

Acest medicament conține celule sanguine umane.

Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

9. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Informații privind pacientul

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

10. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

11. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1539/001

B. PROSPECTUL

Prospectul însoțitor: Informații pentru pacient

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

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

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Medicul dumneavoastră vă va da un Card de atenționare pentru pacient. Citiți-l cu atenție și respectați instrucțiunile pe care le conține.
- Arătați întotdeauna medicului sau asistentei medicale Cardul de atenționare pentru pacient la consultații sau dacă mergeți la spital.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Abecma și pentru ce se utilizează

Ce este Abecma

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

Pentru ce se utilizează Abecma

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

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

Cum funcționează Abecma

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

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

2. Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat Abecma

Nu trebuie să vi se administreze Abecma

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

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Abecma trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă:

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

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră înainte să vi se administreze Abecma.

Pacienții tratați cu Abecma pot dezvolta noi tipuri de cancer. După tratamentul cu Abecma și cu medicamente similare, au fost raportate cazuri de pacienți care au făcut cancer, provenind de la un tip de globule albe numite limfocite T. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă constatați o nouă umflătură a glandelor (ganglionilor limfatici) sau modificări ale pielii, de exemplu noi erupții sau noduli.

Analize și examinări

Înainte să vi se administreze Abecma, medicul dumneavoastră:

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

După ce vi s-a administrat Abecma

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

Copii și adolescenți

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

Abecma împreună cu alte medicamente

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

Medicamente care vă afectează sistemul imunitar

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

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

Vaccinări

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

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

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă trebuie să vă vaccinați.

Sarcina și alăptarea

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

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

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Abecma conține sodiu, potasiu și dimetil sulfoxid (DMSO)

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

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

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

3. Cum se administrează Abecma

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

- Medicul dumneavoastră vă va recolta o parte din sânge folosind un tub (cateter) introdus în venă. O parte dintre celulele dumneavoastră sanguine albe vor fi separate de sângele

dumneavoastră, iar restul sângelui dumneavoastră este reintrodus în organism. Aceasta se numește „leucafereză” și poate dura 3 până la 6 ore. Este posibil să fie necesar ca acest proces să fie repetat.

- Celulele dumneavoastră sanguine albe vor fi apoi congelate și trimise în alt loc pentru a fabrica Abecma.

Alte medicamente care vi se vor administra înainte de Abecma

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

Cum se administrează Abecma

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

După ce vi se administrează Abecma

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

Dacă omiteți o programare

Contactați medicul sau centrul de tratament cât mai curând pentru a face altă programare.

4. Reacții adverse posibile

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

Reacții adverse grave

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

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

- febră, frisoane, dificultăți de respirație, amețală sau buimăceală, greață, durere de cap, bătăi rapide ale inimii, scăderea tensiunii arteriale sau oboseală - acestea pot fi simptome ale sindromului de eliberare de citokine sau SEC, o afecțiune gravă și potențial letală.
- orice semne ale unei infecții, care pot include febră, frisoane sau tremurături, tuse, scurtare a respirației, respirație rapidă și puls rapid.
- senzație de oboseală extremă sau slăbiciune sau scurtare a respirației - care pot fi semne ale unor valori mici ale celulelor sanguine roșii (anemie).
- sângerare sau învinețire cu mai mare ușurință și fără o cauză anume, inclusiv sângerare nazală sau sângerare din gură sau în intestine, care poate fi un semn de valori mici ale trombocitelor din sângele dumneavoastră.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- tremurături, slăbiciune însoțită de pierderea capacității de mișcare pe o parte a corpului, tremor, mișcări încetinite sau rigiditate – care pot fi simptome ale parkinsonismului.

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane

- confuzie, dificultăți de memorie, dificultăți de vorbire sau vorbire încetinită, dificultăți la înțelegerea vorbirii, pierderea echilibrului sau coordonării, dezorientare, reducerea vigilenței (scăderea nivelului de conștiență) sau somnolență excesivă, pierderea conștienței, delir, convulsii (crize) - care pot fi simptome ale unei afecțiuni cunoscute drept sindrom de neurotoxicitate asociat cu celulele imunitare efectoare (ICANS).

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

Alte reacții adverse posibile**Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane**

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

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

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

Rare: pot afecta până la 1 din 1 000 persoane

- un nou tip de cancer care provine de la un tip de globule albe numite limfocite T (tumori secundare de origine limfocitară T).

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Abecma

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor.

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

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

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Abecma

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

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic.

Cum arată Abecma și conținutul ambalajului

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

BMS Netherlands Operations B.V.
Francois Aragostraat 2
2342 DK Oegstgeest
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

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

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

- Abecma trebuie transportat în cadrul unității în recipiente închise, care nu se pot sparge, etanșe la scurgeri.
- Acest medicament conține celule sanguine umane. Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Abecma trebuie să ia măsuri de precauție adecvate (purtarea de mănuși și ochelari de protecție), pentru a evita transmiterea potențială de boli infecțioase.

Prepararea înainte de administrare

- Înainte de perfuzia cu Abecma, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde cu datele de identificare ale pacientului de pe caseta(ele) și punga(ile) de perfuzie cu Abecma, precum și din Certificatul de eliberare pentru perfuzie (CePI).

- Punga de perfuzie cu Abecma nu trebuie scoasă din casetă dacă informațiile de pe eticheta specifică pacientului nu corespund cu pacientul vizat. Compania trebuie contactată imediat dacă există discrepanțe între etichete și datele de identificare ale pacientului.
- Dacă mai multe pungi de perfuzie au fost primite pentru tratament, decongelați fiecare pungă de perfuzie pe rând. Momentul decongelării Abecma și perfuzia trebuie coordonate. Ora de începere a perfuziei trebuie confirmată în avans și ajustată în funcție de decongelare, astfel încât Abecma să fie disponibil pentru perfuzie când pacientul este pregătit.

Decongelare

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

Administrare

- A NU se utiliza un filtru pentru depleție leucocitară.
- Perfuzia intravenoasă cu Abecma trebuie administrată numai de către un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în ceea ce privește pacienții supuși imunosupresiei și care să fie pregătit să trateze anafilaxia.
- Se va asigura faptul că sunt disponibile tocilizumab și echipament de urgență înainte de perfuzie și în timpul perioadei de recuperare. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, a se asigura că sunt disponibile la locație alte măsuri adecvate pentru tratarea SEC în loc de tocilizumab.
- Accesul venos central poate fi utilizat pentru perfuzia cu Abecma și este încurajat la pacienții cu acces periferic slab.
- Înainte de administrare, trebuie confirmat faptul că identitatea pacientului corespunde cu informațiile unice despre pacient de pe punga de perfuzie cu Abecma și documentele însoțitoare. Numărul total de pungi de perfuzie care urmează a fi administrate trebuie, de asemenea, confirmat cu informațiile specifice pacientului din Certificatul de eliberare pentru perfuzie (CePI).
- A se amorsa tubulatura setului de perfuzie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) înainte de perfuzie. Setul de perfuzie cu filtru încorporat (un filtru fără depleție leucocitară cu o dimensiune a porilor între 170 și 260 μm) trebuie utilizat pentru produsele decongelate.
- A se administra perfuzia cu Abecma în decurs de 1 oră de la începerea decongelării, cât de repede este tolerat prin curgere gravitațională.
- După ce a fost administrat întregul conținut al pungii de perfuzie, se clătește tubulatura, inclusiv filtrul încorporat, cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) la aceeași viteză de perfuzare, pentru a asigura că pacientului îi sunt administrate prin perfuzie cât mai multe celule posibil.
- A se urma aceeași procedură pentru toate pungile de perfuzie ulterioare pentru pacientul identificat.

Măsuri de luat în caz de expunere accidentală

- În caz de expunere accidentală, trebuie respectate recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană. Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Abecma trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

- Medicamentul neutilizat și toate materiale care au intrat în contact cu Abecma (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană.