

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Abecma 260 - 500 × 10⁶ celler, infusionsvæske, dispersion

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Abecma (idecabtagen vicleucel) er et genetisk modificeret autologt cellebaseret produkt indeholdende T-celler, der er transduceret *ex vivo* ved hjælp af en replikationsinkompetent lentiviral vektor (LVV), som udtrykker en kimær antigenreceptor (CAR), der genkender B-cellemodningsantigen (BCMA), bestående af et murint, anti-humant BCMA variabelt enkeltkædet fragment (scFv) koblet til et 4-1BB kostimulerende domæne og et CD3-zeta signaleringsdomæne.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Hver patientspecifik infusionspose med Abecma indeholder idcabtagen vicleucel i en batchafhængig koncentration af autologe T-celler, der er genetisk modificerede for at angive en anti-BCMA kimær antigenreceptor (CAR-positive levedygtige T-celler). Lægemidlet er samlet i en eller flere infusionsposer indeholdende en celledispersion på 260 til 500 × 10⁶ CAR-positive, levedygtige T-celler suspenderet i en opløsning med kryokonserveringsmiddel.

Hver infusionspose indeholder 10-30 ml, 30-70 ml eller 55-100 ml dispersion til infusion.

Den cellulære sammensætning og det endelige celletal varierer mellem de enkelte patientbatches. Ud over T-celler kan der være naturlige dræber (NK)-celler til stede. De kvantitative oplysninger om lægemidlet, herunder antallet af infusionspose(r), der skal administreres, er angivet i certifikatet for frigivelse til infusion (RfIC) placeret på indersiden af låget til kryobeholderen, der bruges til transport.

Hjælpestoffer med kendt virkning:

Dette lægemiddel indeholder 5 % dimethylsulfoxid (DMSO), op til 752 mg natrium og op til 274 mg kalium pr. dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, dispersion.

En farveløs dispersion.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Abecma er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger, herunder et immunmodulerende middel, en

proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof og har vist sygdomsprogression ved den sidste behandling.

4.2 Dosering og administration

Abecma skal administreres på et kvalificeret behandlingscenter.

Abecma-behandling skal påbegyndes under ledelse af og overvåges af sundhedspersoner med erfaring i behandling af hæmatologiske maligniteter, og uddannet i administration og behandling af patienter, der behandles med Abecma.

I tilfælde af cytokinfrigivelsessyndrom (*cytokine release syndrome* (CRS)) skal mindst én dosis tocilizumab og nødstyr skal være til rådighed inden infusion af Abecma. Behandlingscentret skal have adgang til en yderligere dosis tocilizumab inden for 8 timer efter hver tidligere dosis. I det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, der er opført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS, i stedet for tocilizumab, være tilgængelige før infusion.

Dosering

Abecma er udelukkende beregnet til autolog anvendelse (se pkt. 4.4).

Behandlingen består af en enkelt dosis til infusion, som indeholder en dispersion af CAR-positive, levedygtige T-celler i en eller flere infusionsposer. Måldosis er 420×10^6 CAR-positive, levedygtige T-celler inden for et interval på 260 til 500×10^6 CAR-positive, levedygtige T-celler. Se det medfølgende certifikat for frigivelse til infusion (RfIC) for yderligere oplysninger vedrørende dosis.

Forbehandling (lymfocytedepleterende kemoterapi)

Lymfocytedepleterende kemoterapi bestående af cyclophosphamid 300 mg/m²/dag intravenøst (i.v.) og fludarabin 30 mg/m²/dag i.v. skal indgives i 3 dage. Se ordinationsoplysningerne for cyclophosphamid og fludarabin for oplysninger om dosisjustering ved nedsat nyrefunktion.

Abecma skal administreres 2 dage efter afslutning af lymfocytedepleterende kemoterapi i maksimum 9 dage. Tilgængeligheden af Abecma skal bekræftes inden start af den lymfocytedepleterende kemoterapi. Hvis der er en forsinkelse i infusionen af Abecma på mere end 9 dage, skal patienten genbehandles med lymfocytedepleterende kemoterapi mindst 4 uger efter den seneste lymfocytedepleterende kemoterapi, inden patienten får Abecma.

Præmedicinering

Det anbefales, at præmedicinering med paracetamol (500 til 1.000 mg oralt) og diphenhydramin (12,5 mg i.v. eller 25 til 50 mg oralt) eller et andet H₁-antihistamin administreres ca. 30 til 60 minutter før infusionen af Abecma for at reducere risikoen for en infusionsreaktion.

Profylaktisk brug af systemiske kortikosteroider bør undgås, da brugen kan påvirke aktiviteten af Abecma. Terapeutiske doser af kortikosteroider bør undgås 72 timer før behandlingsstart af lymfocytedepleterende kemoterapi og efter Abecma infusion, undtagen til behandling af CRS, neurologiske toksiciteter og andre livstruende nødsituationer (se pkt. 4.4).

Klinisk vurdering før infusion

Abecma-behandling bør udsættes hos nogle patienter i risikogrupper (se pkt. 4.4).

Overvågning efter infusion

- Patienter skal monitoreres i den første uge efter infusion på det kvalificerede behandlingscenter for tegn og symptomer på CRS, neurologiske hændelser og andre toksiciteter.

- Efter den første uge efter infusion skal patienten monitoreres efter lægens skøn.
- Patienter skal instrueres i at forblive i nærheden (inden for 2 timers transport) af det kvalificerede behandlingscenter i mindst 2 uger efter infusion.

Særlige populationer

Patienter inficeret med human immundefekt virus (hiv), hepatitis B-virus (HBV) og hepatitis C-virus (HCV)

Der er ingen klinisk erfaring med patienter med aktiv hiv-, HBV- eller HCV-infektion. Screening for HBV, aktiv hiv og aktiv HCV skal udføres før indsamling af celler til fremstilling.

Leukaferesemateriale fra patienter med aktiv hiv- eller aktiv HCV-infektion vil ikke blive accepteret til fremstilling af Abecma (se pkt. 4.4).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter over 65 år (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Abecmas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Abecma er udelukkende til intravenøs anvendelse.

Administration

- Der må IKKE anvendes et leukodepleterende filter.
- Sørg for, at tocilizumab eller passende alternativer, i det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, der er opført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder og nødudstyr er til rådighed før infusion og under restitutionsperioden.
- Der kan anvendes central veneadgang til infusion af Abecma, og det anbefales til patienter med dårlig perifer adgang.
- Inden administration skal det bekræftes, at patientens identitet svarer til den unikke patientinformation på Abecma-infusionsposen og den ledsagende dokumentation. Det samlede antal infusionsposer, der skal administreres, skal også bekræftes med de patientspecifikke oplysninger i certifikatet for frigivelse til infusion (RfIC) (se pkt. 4.4).

For detaljerede instruktioner om klargøring, administration, foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering, og bortskaffelse af Abecma, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kontraindikationer for den lymfocytdepleterende kemoterapi skal overvejes.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

Kravene for sporbarhed vedrørende cellebaserede lægemidler til avanceret terapi skal overholdes. For at sikre sporbarheden skal produktets navn, batchnummeret og navnet på den behandlede patient opbevares i en periode på 30 år efter produktets udløbsdato.

Autolog anvendelse

Abecma er udelukkende beregnet til autolog anvendelse og må under ingen omstændigheder administreres til andre patienter. Abecma må ikke administreres, hvis oplysningerne på produktetiketterne og certifikatet for frigivelse til infusion (RfIC) ikke stemmer overens med patientens identitet.

Hurtigt fremadskridende sygdom

Før udvælgelse af patienter til Abecma-behandling, bør lægerne overveje indvirkningen af højrisiko cytogenetiske anormaliteter, Revideret Internationalt Stadiebestemmelsessystem (R-ISS)-stadie III, tilstedeværelse af ekstramedullær plasmacytom eller stor tumorbyrde, især for patienter, der har hurtigt fremadskridende sygdom, der kan påvirke evnen til at få CAR-T-infusion rettidigt. For disse patienter kan optimering af *bridging* terapi være særlig vigtig. Nogle patienter vil muligvis ikke have gavn af Abecma-behandling på grund af potentielt øget risiko for tidlig død (se pkt. 5.1).

Årsager til forsinkelse af behandling

På grund af de risici, der er forbundet med Abecma-behandling, skal infusionen udsættes i op til 7 dage, hvis en patient har en af følgende tilstande:

- Uafklarede, alvorlige bivirkninger (især pulmonale bivirkninger, bivirkninger relateret til hjertet eller hypotension), herunder bivirkninger efter forudgående kemoterapi.
- Aktive infektioner eller inflammatoriske lidelser (herunder pneumonitis, myokarditis eller hepatitis).
- Aktiv *graft-versus-host*-sygdom (GVHD).

Samtidig sygdom

Patienter med en aktiv centralnervesystemet (CNS)-sygdom eller utilstrækkelig nyre-, lever-, lunge- eller hjertefunktion vil sandsynligvis være mere sårbare over for konsekvenserne af de bivirkninger, der er beskrevet nedenfor, og kræve særlig opmærksomhed.

Patologi i centralnervesystemet

Der er ingen erfaring med anvendelse af Abecma hos patienter med CNS-involvering af myelom eller andre præeksisterende klinisk relevante CNS-patologier.

Tidligere allogen stamcelletransplantation

Det frarådes, at patienter får Abecma inden for 4 måneder efter en allogen stamcelletransplantation (SCT) på grund af den potentielle risiko for, at Abecma forværrer GVHD. Leukaferese til fremstilling af Abecma skal udføres mindst 12 uger efter allogen SCT.

Tidligere behandling med anti-BCMA-terapi

Der er begrænset erfaring med Abecma hos patienter, der tidligere har været i BCMA-instrueret terapi.

Der er begrænset erfaring med at genbehandle patienter med en 2. dosis af Abecma. Tilbagemeldingerne efter genbehandling med Abecma var sjældne og mindre holdbare sammenlignet med den indledende behandling. Derudover blev der observeret dødelige forløb hos genbehandlede patienter.

Cytokinfrigivelsessyndrom

CRS, herunder dødelige eller livstruende reaktioner, forekom efter infusion af Abecma. Næsten alle patienter oplevede en vis grad af CRS. I kliniske studier var mediantiden til debut af CRS 1 dag (interval: 1 til 17) (se pkt. 4.8).

Overvågning og behandling af CRS

CRS skal identificeres på grundlag af klinisk præsentation. Patienterne skal evalueres og behandles for andre tilfælde med feber, hypoxi og hypotension. Det er blevet rapporteret, at CRS er forbundet med fund af hæmfagocytisk lymfocytose/makrofag-aktiveringssyndrom (HLH/MAS), og fysiologien af syndromerne kan overlappe. MAS er en potentielt livstruende tilstand, og patienterne skal overvåges nøje for tegn på MAS. Behandling af MAS bør administreres i henhold til relevante behandlingsvejledninger.

En dosis tocilizumab pr. patient skal være på behandlingscentret og til rådighed for administration inden infusion af Abecma. Behandlingscentret skal have adgang til en yderligere dosis af tocilizumab inden for 8 timer efter hver tidligere dosis af Abecma. I det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, der er opført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal behandlingsstedet have adgang til passende alternative foranstaltninger i stedet for tocilizumab til behandling af CRS. Patienterne skal monitoreres i den første uge efter Abecma-infusionen på det kvalificerede behandlingscenter for tegn og symptomer på CRS. Efter den første uge efter infusionen, skal patienten monitoreres efter lægens skøn. Patienterne skal rådgives om at forblive i nærheden (indenfor 2 times transport) af det kvalificerede behandlingscenter i mindst 2 uger efter infusionen. Patienter og omsorgspersoner bør informeres om den potentielle sene debut af CRS og instrueres i straks at søge lægehjælp, hvis patienterne på noget tidspunkt oplever tegn eller symptomer på CRS.

Ved det første tegn på CRS skal understøttende behandling, tocilizumab eller tocilizumab og kortikosteroider, påbegyndes, som angivet i tabel 1. Abecma kan fortsætte med at ekspandere og vedvare efter administration af tocilizumab og kortikosteroider (se pkt. 4.5).

Patienter, der oplever CRS, skal overvåges nøje for hjerte- og organfunktion, indtil resolution af symptomerne. Ved alvorlig eller livstruende CRS skal monitorering på intensiv afdeling og understøttende behandling overvejes.

Hvis der er formodning om samtidig neurologisk toksicitet under CRS, skal den neurologiske toksicitet behandles i henhold til anbefalingerne i tabel 2 og det mere drastiske indgreb af de to behandlinger, som er specificeret i tabel 1 og 2, skal anvendes.

Tidligere eskalering (dvs. højere kortikosteroiddosis, alternative anticytokin-midler, anti-T-cellebehandlinger) anbefales hos patienter med refraktær CRS inden for 72 timer efter infusion af Abecma, karakteriseret ved vedvarende feber, *end-organ*-toksicitet (f.eks. hypoxi, hypotension) og/eller HLH/MAS, som ikke bedres i grad inden for 12 timer efter første valg af behandling.

Tabel 1. Vejledning til klassificering og behandling af CRS

CRS-grad ^a	Tocilizumab	Kortikosteroider
Grad 1 Symptomer kræver kun symptomatisk behandling (f.eks. feber, kvalme, træthed, hovedpine, myalgi, utilpashed).	Hvis debut er 72 timer eller mere efter infusion, skal der behandles symptomatisk. Hvis debut er mindre end 72 timer efter infusion og symptomer ikke kontrolleres af støttende behandling alene, skal tocilizumab 8 mg/kg i.v. over 1 time (må ikke overstige 800 mg) overvejes.	—

CRS-grad ^a	Tocilizumab	Kortikosteroider
Grad 2 Symptomerne kræver og responderer på moderat intervention. Iltbehov mindre end 40 % FiO ₂ eller hypotension, der reagerer på væsker eller lav dosis af én vasopressor eller grad 2 organotoksicitet.	Administration af tocilizumab 8 mg/kg i.v. over 1 time (må ikke overstige 800 mg).	Overvej dexamethason 10 mg i.v. hver 12. til 24. time.
Grad 3 Symptomerne kræver og responderer på drastisk intervention. Fever, iltbehov større end eller lig med 40 % FiO ₂ eller hypotension, der kræver høj-dosis eller flere vasopressorer eller grad 3 organotoksicitet eller grad 4 transaminitis.	Administration af tocilizumab 8 mg/kg i.v. over 1 time (må ikke overstige 800 mg).	Administration af dexamethason (f.eks. 10 mg i.v. hver 12. time).
For grad 2 og 3: Hvis der ikke ses bedring inden for 24 timer eller hurtigt fremskridt, gentages tocilizumab og dosen og hyppigheden af dexamethason eskaleres (20 mg i.v. hver 6. til 12. time). Hvis der ikke ses bedring inden for 24 timer eller fortsat hurtigt fremskridt, skiftes til methylprednisolon 2 mg/kg efterfulgt af 2 mg/kg fordelt på 4 gange om dagen. Hvis steroider påbegyndes, fortsættes der med steroider i mindst 3 doser og de nedtrappes over maksimalt 7 dage. Efter 2 doser tocilizumab bør alternative anticytokin-midler overvejes. Overstig ikke 3 doser tocilizumab i løbet af 24 timer eller 4 doser i alt.		
Grad 4 Livstruende symptomer. Behov for respiratorstøtte, kontinuerlig veno-venøs hæmodialyse (CVVHD) eller grad 4 organotoksicitet (eksklusiv transaminitis).	Administration af tocilizumab 8 mg/kg i.v. over 1 time (må ikke overstige 800 mg).	Administration af dexamethason 20 mg i.v. hver 6. time.
For grad 4: Efter 2 doser tocilizumab bør alternative anticytokin-midler overvejes. Der må maksimalt administreres 3 doser tocilizumab i løbet af 24 timer eller 4 doser i alt. Hvis der ikke ses bedring inden for 24 timer, skal methylprednisolon overvejes (1 til 2 g, gentag om nødvendigt hver 24. time; nedtrap dosis som klinisk indiceret) eller anti-T-celleterapi, såsom cyclophosphamid 1,5 g/m ² eller andre.		

^a Lee et al, 2014.

Neurologiske bivirkninger

Neurologiske toksiciteter, såsom afasi, encefalopati og immuneffektorcelleassocieret neurotoksicitetssyndrom (ICANS), som kan være alvorlige eller livstruende, forekom efter behandling med Abecma. Mediantiden til debut af den første hændelse af neurotoksicitet var 3 dage (interval: 1 til 317 dage); én patient udviklede encefalopati på dag 317 som følge af forværret pneumoni og *Clostridium difficile*-colitis. Der er også blevet rapporteret grad 3 parkinsonisme med forsinket debut. Neurologisk toksicitet kan forekomme samtidig med resolution af CRS, efter CRS eller ved fravær af CRS (se pkt. 4.8).

Overvågning og behandling af neurologiske toksiciteter

Patienter skal monitoreres i den første uge efter infusion med Abecma på det kvalificerede behandlingscenter for tegn og symptomer på neurologiske toksiciteter. Efter den første uge efter infusion, skal patienterne monitoreres efter lægens skøn. Patienter bør rådgives om at forblive i nærheden (indenfor 2 times transport) af det kvalificerede behandlingscenter i mindst 2 uger efter infusion. Patienter og omsorgspersoner bør informeres om den potentielle sene debut af neurologiske toksiciteter og instrueres i straks at søge lægehjælp, hvis patienterne på noget tidspunkt oplever tegn eller symptomer på neurologiske toksiciteter.

Hvis der er formodning om neurologisk toksicitet, skal det håndteres i henhold til anbefalingerne i tabel 2. Andre årsager til neurologiske symptomer bør udelukkes. Der skal ydes understøttende, intensiv behandling for alvorlige eller livstruende neurologiske toksiciteter.

Hvis der er formodning om samtidig CRS under den neurologiske toksicitetsreaktion, skal det behandles i henhold til anbefalingerne i tabel 1 og det mere drastiske indgreb af de to behandlinger, som specificeret i tabel 1 og 2, skal anvendes.

Tabel 2. Vejledning til klassificering og behandling af neurologisk toksicitet, herunder ICANS

Grad af neurologisk toksicitet, herunder tilstedeværende symptomer^a	Kortikosteroider og antiepileptika
Grad 1* Let eller asymptomatisk. ICE-score 7-9 ^b eller nedsat bevidsthedsniveau ^c : vågner spontant.	Start ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse. Hvis der er gået 72 timer eller mere efter infusionen, skal patienten observeres. Hvis der er gået mindre end 72 timer efter infusionen og symptomerne ikke kan kontrolleres af understøttende behandling alene, skal det overvejes at give dexamethason 10 mg i.v. hver 12. til 24. time i 2 til 3 dage.
Grad 2* Moderat. ICE-score 3-6 ^b eller nedsat bevidsthedsniveau ^c : vågner ved lyden af stemmer.	Start ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse. Start dexamethason 10 mg i.v. hver 12. time i 2 til 3 dage eller længere for vedvarende symptomer. Overvej nedtrapning for en samlet steroideksponering på mere end 3 dage. Steroider frarådes til isoleret grad 2 hovedpine. Hvis der ikke sker nogen forbedring efter 24 timer eller forværring af neurologisk toksicitet, skal dosen og/eller hyppigheden af dexamethason øges op til et maksimum på 20 mg i.v. hver 6. time.

Grad af neurologisk toksicitet, herunder tilstedeværende symptomer ^a	Kortikosteroider og antiepileptika
Grad 3* Svær eller medicinsk signifikant, men ikke umiddelbart livstruende; hospitals-indlæggelse eller -forlængelse; invaliderende. ICE-score 0-2^b <i>hvis ICE-scoren er 0, men patienten kan vækkes (f.eks. vågen med global afasi) og er i stand til at udføre vurderingen.</i> eller nedsat bevidsthedsniveau^c: vågner kun ved taktil stimulering eller krampeanfald^c, enten: • ethvert klinisk krampeanfald, fokalt eller generaliseret, der forsvinder hurtigt eller • ikke-konvulsive krampeanfald på EEG, der forsvinder ved intervention eller forhøjet ICP^c: fokalt/lokalt ødem på neurobilleddannelse.	Start ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse. Start dexamethason 10 til 20 mg i.v. hver 8. til 12. time. Steroider frarådes til isoleret grad 3 hovedpine. Hvis der ikke sker nogen forbedring efter 24 timer eller forværring af neurologisk toksicitet, eskaleres til methylprednisolon (2 mg/kg mætningsdosis, efterfulgt af 2 mg/kg fordelt på 4 gange om dagen; nedtrap inden for 7 dage). Hvis der er formodning om cerebralt ødem, skal hyperventilation og hyperosmolær behandling overvejes. Giv højdosis methylprednisolon (1 til 2 g, gentag hver 24. time, hvis det er nødvendigt; nedtrap som klinisk indiceret) og cyclophosphamid 1,5 g/m².

Grad af neurologisk toksicitet, herunder tilstedeværende symptomer ^a	Kortikosteroider og antiepileptika
Grad 4* Livstruende. ICE-score^b 0 eller nedsat bevidsthedsniveau^c, enten: • patienten kan ikke vækkes eller kræver kraftig eller gentagen taktile stimulering for at vågne, eller • stupor eller koma eller krampeanfald^c, enten: • livstruende længerevarende krampeanfald (> 5 min.), eller • gentagne kliniske eller elektriske krampeanfald uden tilbagevenden til <i>baseline</i> imellem eller motoriske fund^c: • dyb fokal motorisk svaghed såsom hemiparese eller paraparese eller forhøjet ICP/ cerebralt ødem^c, med tegn/symptomer såsom: • diffust cerebralt ødem på neurobilleddannelse, eller • decerebreret eller dekortikeret position, eller • parese af kranienerve VI, eller • papilødem, eller • Cushings triade.	Start ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse. Start dexamethason 20 mg i.v. hver 6. time. Hvis der ikke sker nogen bedring efter 24 timer eller forværring af neurologisk toksicitet, eskaleres til højdosis methylprednisolon (1 til 2 g, gentaget hver 24. time, hvis det er nødvendigt; nedtrap som klinisk indiceret). Overvej cyclophosphamid 1,5 g/m². Hvis der er formodning om cerebralt ødem, skal hyperventilation og hyperosmolær behandling overvejes. Giv højdosis methylprednisolon (1 til 2 g, gentag hver 24. time, hvis det er nødvendigt; nedtrap som klinisk indiceret) og cyclophosphamid 1,5 g/m².

EEG = Elektroencefalografi, ICE = Immuneffektorcelleassocieret encefalopati, ICP = Intrakranielt tryk

* Klassificering i henhold til NCI CTCAE og ICANS/ASTCT. Kriterier i 2019 for klassificering af neurologisk toksicitet (Lee et al, 2019).

^a Behandlingen bestemmes af den sværeste hændelse, som ikke kan tilskrives nogen anden årsag.

^b Hvis patienten kan vækkes og er i stand til at udføre ICE-vurderingen, skal følgende vurderes: Orientering (kender år, måned, by, hospital = 4 point), identificering (sæt navn på 3 genstande, peg f.eks. på ur, pen, knap = 3 point), evne til at følge instrukser (f.eks. "vis mig to fingre" eller "luk øjnene, og ræk tunge" = 1 point), skriveevne (i stand til at skrive en almindelig sætning = 1 point) og fokus (tæl ned fra 100 i tiere = 1 point). Hvis patienten ikke kan vækkes og ikke er i stand til at udføre ICE-vurderingen (Grad 4 ICANS) = 0 point.

^c Kan ikke tilskrives en anden årsag.

Forlængede cytopenier

Patienter kan udvise forlængede cytopenier i flere uger efter lymfocytdepleterende kemoterapi og infusion af Abecma (se pkt. 4.8). Blodtællinger skal monitoreres før og efter infusion af Abecma. Cytopenier skal behandles med myeloid vækstfaktor og blodtransfusions-støtte i overensstemmelse med institutionelle retningslinjer.

Infektioner og febril neutropeni

Abecma bør ikke gives til patienter med aktive infektioner eller inflammatoriske lidelser. Alvorlige infektioner, herunder livstruende eller dødelige infektioner, er forekommet hos patienter efter at have

modtaget Abecma (se pkt. 4.8). Patienter skal monitoreres for tegn og symptomer på infektion før og efter infusion af Abecma og behandles hensigtsmæssigt. Profylaktiske, præemptiv og/eller terapeutiske antimikrobielle midler skal administreres i henhold til relevante behandlingsvejledninger.

Febril neutropeni blev observeret hos patienter efter infusion af Abecma (se pkt. 4.8) og kan forekomme samtidig med CRS. I tilfælde af febril neutropeni, skal infektionen evalueres og behandles med bredspektrede antibiotika, væsker og anden understøttende behandling som medicinsk indiceret.

Virus-reakivering

Der er forekommet infektion med cytomegalovirus (CMV), som resulterede i pneumoni og død efter administration af Abecma (se pkt. 4.8). Patienter skal monitoreres og behandles for CMV-infektion i henhold til kliniske retningslinjer.

HBV-reakivering, der i nogle tilfælde resulterer i fulminant hepatitis, leversvigt og død, kan forekomme hos patienter behandlet med lægemidler rettet mod plasmaceller (se pkt. 4.8).

Screening for CMV, HBV, aktiv hiv og aktiv HCV skal udføres før indsamling af celler til fremstilling (se pkt. 4.2).

Der er indberettet reaktivering af John Cunningham-virus (JC-virus), der fører til progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), hos patienter, som er behandlet med Abecma, og som også tidligere har fået behandling med andre immunsuppressive lægemidler.

Hypogammaglobulinæmi

Plasmacelleaplasti og hypogammaglobulinæmi kan forekomme hos patienter i behandling med Abecma (se pkt. 4.8). Immunglobulinniveauer bør monitoreres efter behandling med Abecma og behandles i henhold til behandlingsvejledninger, herunder infektionsforanstaltninger, antibiotisk eller antiviral profylakse og immunoglobulinsubstitution.

Sekundære maligniteter, herunder med T-celleoprindelse

Patienter behandlet med Abecma kan udvikle sekundære maligniteter. Der er indberettet T-cellemaligniteter efter behandling af hæmatologiske maligniteter med BCMA- eller CD19-måltrettet CAR-T-celleterapi, herunder Abecma. Der er indberettet T-cellemaligniteter, herunder CAR-positive maligniteter, inden for få uger og op til flere år efter administration af en CD19- eller BCMA-måltrettet CAR-T-celleterapi. Der har været dødelige udfald. Patienter skal overvåges for sekundære maligniteter gennem hele deres levetid. Hvis der forekommer en sekundær malignitet af T-celleoprindelse, skal virksomheden kontaktes for at få instruktioner om indsamling af tumorprøver til testning.

Overfølsomhedsreaktioner

Der kan forekomme allergiske reaktioner ved infusion af Abecma. Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, kan skyldes dimethylsulfoxid (DMSO), et hjælpestof i Abecma. Patienter, der ikke tidligere har fået DMSO, skal overvåges nøje. Vitale tegn (blodtryk, puls og iltmætning) og forekomsten af ethvert symptom skal overvåges inden infusionens start, omkring hvert tiende minut under infusionen og hver time i 3 timer efter infusionen.

Overførsel af et smitstof

Selvom Abecma testes for sterilitet og mykoplasma, er der risiko for overførsel af smitstoffer. Sundhedspersoner, der administrerer Abecma, skal derfor overvåge patienterne for tegn og symptomer på infektioner efter behandlingen og i givet fald yde passende behandling.

Interferens med virologisk testning

På grund af begrænsede og korte serier af identisk genetisk information mellem den lentivirale vektor, der anvendes til at skabe Abecma, og hiv, kan nogle hiv-nukleinsyretest ((hiv-nucleic acid tests) NAT) give et falsk positivt resultat.

Donation af blod, organer, væv og celler

Patienter behandlet med Abecma må ikke donere blod, organer, væv eller celler til transplantation.

Langtidsopfølgning

Patienterne forventes at blive optaget i et register for bedre at forstå den langsigtede sikkerhed og virkning af Abecma.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder op til 33 mmol (752 mg) natrium pr. dosis, svarende til 37,6 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder op til 7 mmol (274 mg) kalium pr. dosis. Patienter med nedsat nyrefunktion og/eller patienter på en kaliumfattig diæt skal tage hensyn hertil.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig administration af midler, som vides at hæmme T-celle-funktionen, er ikke blevet formelt undersøgt. Samtidig administration af midler, som vides at stimulere T-cellefunktionen, er ikke undersøgt, og virkningerne er ukendte.

Anvendelse af tocilizumab eller siltuximab og kortikosteroider

Nogle patienter havde behov for tocilizumab eller siltuximab og/eller kortikosteroid til behandling af CRS (se pkt. 4.8). Brug af tocilizumab eller siltuximab og/eller kortikosteroider til CRS-behandling var mere almindelig hos patienter med højere cellulær ekspansion.

I KarMMa-3-studiet havde patienter med CRS behandlet med tocilizumab eller siltuximab højere Abecma cellulære ekspansionsniveauer målt med henholdsvis 1,3 gange og 2,9 gange højere median $C_{\max}$ (N = 156) og $AUC_{0-28 \text{ dage}}$ (N = 155) sammenlignet med patienter, som ikke fik tocilizumab eller siltuximab (N = 64 for $C_{\max}$ og N = 63 for $AUC_{0-28 \text{ dage}}$). Patienter med CRS behandlet med kortikosteroider havde højere Abecma cellulære ekspansionsniveauer målt med henholdsvis 2,3 gange og 2,4 gange højere median $C_{\max}$ (N = 60) og $AUC_{0-28 \text{ dage}}$ (N = 60) sammenlignet med patienter, som ikke fik kortikosteroider (N = 160 for $C_{\max}$ og N = 158 for $AUC_{0-28 \text{ dage}}$).

I KarMMa-studiet havde patienter med CRS behandlet med tocilizumab ligeledes højere Abecma cellulære ekspansionsniveauer målt med henholdsvis 1,4 gange og 1,6 gange højere median $C_{\max}$ (N = 66) og $AUC_{0-28 \text{ dage}}$ (N = 65) sammenlignet med patienter, som ikke fik tocilizumab (N = 61 for $C_{\max}$ og N = 60 for $AUC_{0-28 \text{ dage}}$). Patienter med CRS behandlet med kortikosteroider havde højere Abecma cellulære ekspansionsniveauer målt med henholdsvis 1,7 gange og 2,2 gange højere median $C_{\max}$ (N = 18) og $AUC_{0-28 \text{ dage}}$ (N = 18) sammenlignet med patienter, som ikke fik kortikosteroider (N = 109 for $C_{\max}$ og N = 107 for $AUC_{0-28 \text{ dage}}$).

Levende vacciner

Sikkerheden ved immunisering ved levende virale vacciner under eller efter behandling med Abecma er ikke blevet undersøgt. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales vaccination med levende vacciner

ikke i mindst seks uger før starten af lymfocytdepleterende kemoterapi, under behandlingen med Abecma og indtil immunologisk bedring efter behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder, der er fertile/prævention til mænd og kvinder

Graviditetsstatus for kvinder, der er fertile, skal verificeres ved hjælp af en graviditetstest, inden behandlingen med Abecma påbegyndes.

Se ordinationsoplysningerne for fludarabin og cyclophosphamid for oplysninger om behovet for effektiv prævention hos patienter, som får den lymfocytdepleterende kemoterapi.

Der foreligger ikke tilstrækkelige eksponeringsdata til at give en nøjagtigt anbefaling af, i hvor lang tid der skal anvendes prævention efter behandling med Abecma.

Graviditet

Der er ingen data om anvendelse af idecabtagen vicleucel til gravide kvinder. Der er ikke udført dyrestudier hvad angår reproduktions- og udviklingstoksicitet med idecabtagen vicleucel for at vurdere, hvorvidt det kan forårsage fosterskader, når det administreres til en gravid kvinde (se pkt. 5.3).

Det vides ikke, om idecabtagen vicleucel har potentiale til at blive overført til fosteret. Hvis de transducerede celler krydser placenta, kan de, baseret på virkningsmekanismen, forårsage føtal toksicitet, herunder plasmacelle aplasi eller hypogammaglobulinæmi. Abecma frarådes derfor til gravide kvinder, eller kvinder, der er fertile, som ikke anvender prævention. Gravide kvinder skal informeres om de potentielle risici for fosteret. Graviditet efter Abecma-behandling bør drøftes med den behandlende læge.

Vurdering af immunglobulinniveauer hos nyfødte spædbørn af mødre behandlet med Abecma bør overvejes.

Amning

Det er ukendt, om idecabtagen vicleucel-celler udskilles i human mælk eller overføres til det ammede barn. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for det ammede barn. Ammende kvinder skal informeres om den potentielle risiko for det ammede barn.

Fertilitet

Der er ingen data om virkningen af idecabtagen vicleucel på fertilitet. Effekten af idecabtagen vicleucel på hanner og hunners fertilitet er ikke blevet undersøgt i dyrestudier.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Abecma kan i væsentlig grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

På grund af risikoen for neurologiske bivirkninger, herunder ændret mentaltilstand eller krampeanfald med Abecma, bør patienter, der får Abecma, afholde sig fra at føre motorkøretøj eller betjene tunge eller potentielt farlige maskiner i mindst 4 uger eller længere efter infusion af Abecma eller indtil ophør af neurologiske bivirkninger efter lægens skøn.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsdata, der er beskrevet i dette afsnit, afspejler eksponeringen for Abecma i KarMMa-, CRB-401- og KarMMa-3-studierne, hvor 409 patienter med recidiverende og refraktær myelomatose fik Abecma. I KarMMa (N = 128) og CRB-401 (N = 56) var medianvarigheden af opfølgningen (fra Abecma-infusion til dataafskæringsdatoen) 20,8 måneder. I KarMMa-3 (N = 225) var medianvarigheden af opfølgningen 29,3 måneder.

De mest almindelige bivirkninger (≥ 20 %) omfattede CRS (84,6 %), neutropeni (80,0 %), anæmi (63,6 %), trombocytopeni (55,0 %), infektioner - patogen uspecificeret (43,8 %), hypofosfatæmi (33,3 %), diarré (33,0 %), leukopeni (32,8 %), hypokaliæmi (32,0 %), træthed (29,8 %), kvalme (28,1 %), lymfopeni (26,9 %), pyreksi (24,7 %), infektioner - virale (23,2 %), hovedpine (22,5 %), hypocalcæmi (22,0 %), hypomagnesiæmi (21,3 %) og artralgi (20,0 %); andre almindelige bivirkninger, der forekom med lavere hyppighed og blev betragtet som klinisk vigtige, omfattede hypotension (18,6 %), infektion i de øvre luftveje (15,6 %), hypogammaglobulinæmi (13,7 %), febril neutropeni (11,2 %), pneumoni (11,0 %), tremor (5,6 %), somnolens (5,6 %), encefalopati (3,4 %), synkope (3,2 %) og afasi (2,9 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 57,2 % af patienter. De mest almindelige alvorlige bivirkninger (≥ 5 %) inkluderede CRS (10,3 %) og pneumoni (7,1 %); andre alvorlige bivirkninger, der forekom med lavere hyppighed og blev betragtet som klinisk vigtige, inkluderede febril neutropeni (4,2 %), pyreksi (3,7 %), neutropeni (2,7 %), sepsis (2,7 %), forvirret tilstand (2,4 %), hæmofagocytisk lymfohistiocytose (1,7 %), trombocytopeni (1,5 %), encefalopati (1,5 %), dyspnø (1,5 %), krampeanfald (1,0 %), ændringer i mental tilstand (1,0 %), hypoxi (0,7 %) og dissemineret intravaskulær koagulation (0,5 %).

De mest almindelige bivirkninger af grad 3 eller 4 (≥ 5 %) var neutropeni (77,3 %), anæmi (50,9 %), trombocytopeni (42,5 %), leukopeni (31,5 %), lymfopeni (25,9 %), hypofosfatæmi (19,8 %), infektioner - patogen uspecificeret (15,2 %), febril neutropeni (10,5 %), infektioner - virale (7,6 %), pneumoni (6,8 %), hypertension (6,6 %), hypocalcæmi (5,6 %) og infektioner - bakterielle (5,4 %).

Bivirkninger af grad 3 eller 4 blev oftere observeret inden for de første 8 uger efter infusion (93,2 %) sammenlignet med 8 uger efter infusion (58,1 %). De hyppigst rapporterede bivirkninger af grad 3 eller 4, der blev rapporteret inden for de første 8 uger efter infusion, var neutropeni (75,8 %), anæmi (47,4 %), trombocytopeni (38,6 %), leukopeni (30,3 %) lymfopeni (23,5 %) og hypofosfatæmi (18,3 %).

Tabel over bivirkninger

Tabel 3 opsummerer de bivirkninger, der blev observeret i de kliniske studier med 409 patienter behandlet med Abecma inden for det tilladte dosisinterval på 150 til 540×10^6 CAR-positive T-celler (se tabel 6 i pkt. 5.1 for det tilsvarende dosisinterval af CAR-positive levedygtige T-celler i KarMMa) og fra rapporter efter markedsføringen. Bivirkningerne er anført efter systemorganklasse og hyppighed i henhold til MedDRA. Hyppigheden er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$), og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering vises bivirkninger efter faldende sværhedsgrad.

Tabel 3. Bivirkninger observeret hos patienter behandlet med Abecma

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed – alle grader
Infektioner og parasitære sygdomme ^a	Infektioner – bakterielle infektioner – virale infektioner – patogen uspecifiseret Infektioner – svampe	Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Almindelig
Benigne, maligne og uspecificerede neoplasmer (inklusive cyster og polypper)	Sekundær malignitet af T-celleoprindelse	Sjælden
Blod og lymfesystem	Neutropeni Leukopeni Trombocytopeni Febril neutropeni Lymfopeni Anæmi Dissemineret intravaskulær koagulation	Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Almindelig
Immunsystemet	Cytokinfrigivelsessyndrom Hypogammaglobulinæmi Hæmfagocytisk lymfohistiocytose*	Meget almindelig Meget almindelig Almindelig
Metabolisme og ernæring	Hypofosfatæmi Hypokaliæmi Hyponatraæmi Hypokalcæmi Hypoalbuminæmi Nedsat appetit Hypomagnesæmi	Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig
Psykiske forstyrrelser	Søvnløshed Delirium ^b	Meget almindelig Almindelig
Nervesystemet	Encefalopati ^c Hovedpine* Svimmelhed ^d Afasi ^e Ataksi ^f Motorisk dysfunktion ^g Tremor Krampeanfald Hemiparese Immuneffektorcelleassocieret neurotoksicitetssyndrom**	Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig
Hjerte	Takykardi* Atrieflimren*	Meget almindelig Almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypertension Hypotension* ^h	Meget almindelig Meget almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø Hoste Lungeødem Hypoxi*	Meget almindelig Meget almindelig Almindelig Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Opkastning Diarré Kvalme Forstoppelse Gastrointestinal blødning ⁱ	Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed – alle grader
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi Myalgi	Meget almindelig Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi* Træthed* ^j Ødem ^k Kulderystelser* Asteni	Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Almindelig
Undersøgelser	Forhøjet alanin-aminotransferase Forhøjet aspartat-aminotransferase Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet Forhøjet C-reaktivt protein*	Meget almindelig Meget almindelig Almindelig Almindelig

* Bivirkning, der er blevet rapporteret som en manifestation af CRS.

** Bivirkningen blev ikke indsamlet systematisk i kliniske studier.

^a Bivirkninger i systemorganklassen infektioner og parasitære sygdomme er grupperet efter patogen type og udvalgte kliniske syndromer.

^b Delirium omfatter delirium, desorientering, agitation, hallucination, rastløshed.

^c Encefalopati omfatter amnesi, bradyfreni, kognitive forstyrrelser, forvirret tilstand, nedsat bevidsthedsniveau, opmærksomhedsforstyrrelser, dyskalkuli, dysgrafi, encefalopati, inkohærent, letargi, hukommelsessvækkelse, mental svækkelse, ændringer i mental status, metabolisk encefalopati, neurotoksicitet, somnolens, stupor.

^d Svimmelhed omfatter svimmelhed, præsynkope, synkope, vertigo.

^e Afasi omfatter afasi, dysartri, langsom tale og taleforstyrrelse.

^f Ataksi omfatter ataksi, dysmetri, gangforstyrrelse.

^g Motorisk dysfunktion omfatter motorisk dysfunktion, muskelspasmer, muskelsvaghed, parkinsonisme.

^h Hypotension omfatter hypotension, ortostatisk hypotension.

ⁱ Gastrointestinal blødning omfatter gastrointestinal blødning, gingival blødning, hæmatokesi, blødning fra hæmorider, melæna, blødning i munden.

^j Træthed omfatter træthed, utilpashed.

^k Ødem omfatter ødem, perifer ødem, ansigtsødem, generaliseret ødem, perifer hævelse.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Cytokinfrigivelsessyndrom

I de samlede studier (KarMMa, CRB-401 og KarMMa-3) forekom CRS hos 84,6 % af patienterne, der fik Abecma. Grad 3 eller højere CRS (Lee et al, 2014) forekom hos 5,1 % af patienterne, med dødelig (grad 5) CRS rapporteret hos 0,7 % af patienterne. Medianen for tid til debut, uanset grad, var 1 dag (interval: 1 til 17), og medianvarigheden af CRS var 4 dage (interval: 1 til 63).

De mest almindelige manifestationer af CRS (≥ 10 %) omfatter pyreksi (82,6 %), hypotension (29,1 %), takykardi (24,7 %), kulderystelser (18,8 %), hypoxi (15,9 %), hovedpine (11,2 %) og forhøjet C-reaktivt protein (10,5 %). Grad 3 eller højere hændelser, der kan observeres i forbindelse med CRS, omfattede atrieflimren, kapillærlækagesyndrom, hypotension, hypoxi og HLH/MAS.

Af de 409 patienter modtog 59,7 % af patienterne tocilizumab; 37,2 % modtog en enkelt dosis, mens 22,5 % modtog mere end 1 dosis tocilizumab til behandling af CRS. Overordnet set modtog 22,7 % af patienterne mindst 1 dosis kortikosteroider til behandling af CRS. Af de 92 patienter i KarMMa og CRB-401, som modtog måldosen på 450×10^6 CAR-positive T-celler, fik 54,3 % af patienterne tocilizumab, og 22,8 % fik mindst 1 dosis kortikosteroider til behandling af CRS. Af de 225 patienter i KarMMa-3, som modtog Abecma-infusion, modtog 71,6 % af patienterne tocilizumab og 28,4 % modtog mindst 1 dosis kortikosteroider til behandling af CRS. Se pkt. 4.4 for vejledning om monitorering og behandling.

Neurologiske bivirkninger, herunder ICANS

Af de 409 patienter i de samlede studier, uafhængigt af investigators tilskrivning af neurotoksicitet, omfattede de hyppigste neurologiske eller psykiatriske bivirkninger (≥ 5 %) hovedpine (22,5 %), svimmelhed (12,5 %), forvirret tilstand (11,0 %), søvnløshed (10,3 %), angst (5,9 %), tremor (5,6 %) og somnolens (5,6 %). Andre neurologiske bivirkninger, der forekom med lavere hyppighed og blev betragtet som klinisk vigtige, omfattede encefalopati (3,4 %) og afasi (2,9 %).

Neurotoksicitet identificeret af investigatorene, som var den primære metode til vurdering af CAR-T-celleassocieret neurotoksicitet i KarMMa- og KarMMa-3-studiet, forekom hos 57 (16,1 %) af de 353 patienter, der fik Abecma, inklusive grad 3 eller 4 hos 3,1 % af patienterne (ingen grad 5 hændelser). Mediantiden til debut af den første hændelse var 3 dage (interval: 1 til 317; én patient udviklede encefalopati på dag 317 som følge af forværret pneumoni og *Clostridium difficile*-colitis). Medianvarigheden var 3 dage (interval: 1 til 252; én patient udviklede neurotoksicitet [højest grad 3] 43 dage efter ide-cel-infusion, hvilket ophørte efter 252 dage). Alt i alt modtog 7,1 % af patienterne mindst 1 dosis kortikosteroid til behandling af CAR-T-celleassocieret neurotoksicitet.

I KarMMa, på tværs af måldosisniveauer, modtog 7,8 % af patienterne mindst 1 dosis kortikosteroider til behandling af CAR-T-celleassocieret neurotoksicitet, mens ved måldosen på 450×10^6 CAR-positive T-celler modtog 14,8 % af patienterne mindst 1 dosis kortikosteroider.

I KarMMa-3, på tværs af alle patienter, som modtog Abecma-infusion inden for måldosis-intervallet, modtog 6,7 % af patienterne mindst 1 dosis kortikosteroider til behandling af CAR-T-celleassocieret neurotoksicitet.

Af de 353 patienter i KarMMa- og KarMMa-3-studiet omfattede de mest almindelige manifestationer af investigator-identificeret neurotoksicitet (≥ 2 %) forvirret tilstand (8,5 %), encefalopati (3,4 %), somnolens (2,8 %), afasi (2,5 %), tremor (2,3 %), opmærksomhedsforstyrrelser (2,0 %) og dysgrafi (2,0 %). Se pkt. 4.4 for vejledning om monitorering og behandling.

Febril neutropeni og infektioner

I de samlede studier forekom infektioner hos 62,8 % af patienterne. Grad 3 eller 4 infektioner forekom hos 23,2 % af patienter. Grad 3 eller 4 infektioner med et uspecificeret patogen forekom hos 15,2 %, virusinfektioner hos 7,6 %, bakterielle infektioner hos 4,6 % og svampeinfektioner hos 1,2 % af patienterne. Der blev rapporteret dødelige infektioner med uspecificeret patogen hos 2,0 % af patienterne, 0,7 % af patienterne havde dødelig svampe- eller virusinfektion og 0,2 % af patienterne havde dødelig bakteriel infektion. Se pkt. 4.4 for vejledning om monitorering og behandling.

Febril neutropeni (grad 3 eller 4) blev observeret hos 10,8 % af patienter efter infusion af Abecma. Febril neutropeni kan forekomme samtidig med CRS. Se pkt. 4.4 for vejledning om monitorering og behandling.

Forlænget cytopeni

Patienter kan udvise forlængede cytopenier efter lymfocytdepleterende kemoterapi og infusion af Abecma. I de samlede studier havde 38,2 % af de 395 patienter, som havde grad 3 eller 4 neutropeni, og 71,3 % af de 230 patienter, som havde grad 3 eller 4 trombocytopeni i den første måned efter infusion af Abecma, der ikke ophørte ved den sidste vurdering i løbet af den første måned. Blandt de 151 patienter med ikke ophørt neutropeni efter måned 1, kom 88,7 % sig fra grad 3 eller 4 neutropeni med en mediantid til bedring efter infusion af Abecma på 1,9 måneder. Af de 164 patienter med ikke ophørt trombocytopeni efter 1 måned, kom 79,9 % sig fra grad 3 eller 4 trombocytopeni med mediantiden til bedring på 2,0 måneder. Se pkt. 4.4 for vejledning om monitorering og behandling.

Hypogammaglobulinæmi

Hypogammaglobulinæmi blev rapporteret hos 13,7 % af patienter behandlet med Abecma i de samlede studier, mediantiden indtil indtræden var 90 dage (interval 1 til 326). Se pkt. 4.4 for vejledning om monitorering og behandling.

Immunogenicitet

Abecma har potentiale til at inducere anti-CAR-antistoffer. I kliniske studier blev Abecmas humorale immunogenicitet målt ved bestemmelse af anti-CAR-antistof i serum før og efter administration. I de samlede studier, KarMMa, CRB-401 og KarMMa-3, blev 3,2 % af patienterne testet positive for anti-CAR-antistoffer før infusion og anti-CAR-antistoffer blev påvist hos 56,2 % af patienterne efter infusion. Der er ingen evidens for, at tilstedeværelsen af præeksisterende eller anti-CAR-antistoffer efter infusion påvirker Abecmas cellulære ekspansion, sikkerhed eller effektivitet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger begrænsede data vedrørende overdosering med Abecma.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XL07.

Virkningsmekanisme

Abecma er en kimær antigenreceptor (CAR)-positiv T-cellebehandling rettet mod B-cellemodningsantigen (BCMA), som udtrykkes på overfladen af normale og maligne plasmaceller. CAR-konstruktionen omfatter et anti-BCMA scFV domæne for antigenspecificitet, et transmembrant domæne, et CD3-zeta T-celleaktiveringsdomæne og et 4-1BB co-stimulatorisk domæne. Antigenspecifik aktivering af Abecma resulterer i CAR-positiv T-celleproliferation, cytokinsekretion og efterfølgende cytolytisk drab af celler der udtrykker BCMA.

Klinisk virkning og sikkerhed

KarMMA-3

KarMMA-3 var et åbent, randomiseret, kontrolleret multicenterstudie, der evaluerede virkningen og sikkerheden af Abecma sammenlignet med standardregimer hos voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som havde modtaget 2 - 4 tidligere antimyelomatose-regimer, herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og daratumumab, og som var refraktær over for det seneste antimyelomatose-regime. Der blev tildelt et standardregime til hver patient forud for randomisering, afhængigt af patientens seneste antimyelomatose-behandling. Standardregimerne bestod af daratumumab, pomalidomid, dexamethason (DPd), daratumumab, bortezomib, dexamethason (DvD), ixazomib, lenalidomid, dexamethason (IRd), carfilzomib, dexamethason (Kd) eller elotuzumab, pomalidomid, dexamethason (EPd). Hos patienter, der var randomiseret til Abecma-armen, kunne det tildelte standardregime anvendes som *bridging* terapi, hvis det var klinisk indiceret.

Studiet omfattede patienter, der opnåede et respons (minimalt respons eller bedre) på mindst 1 tidligere behandlingsregime og havde ECOG-funktionsstatus på 0 eller 1. Studiet ekskluderede patienter med CNS-involvering af myelomatose, en anamnese med andre CNS-lidelser (såsom krampeanfald), tidligere allogene SCT eller tidligere behandling med enhver genterapibaseret behandling mod kræft, cellulær forsøgsbehandling mod kræft eller BCMA-måltrettet terapi, igangværende behandling med immunsupprimerende lægemidler, serumkreatinin-clearance < 45 ml/min, serum-aspartat-aminotransferase (ASAT) eller serum-alanin-aminotransferase (ALAT) > 2,5 gange det øvre normalområde og venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) < 45 %. Patienterne blev også ekskluderet, hvis det absolutte neutrofilantal var < 1.000/µl og trombocytallet var < 75.000/µl hos patienter hos hvem < 50 % af de kerneholdige knoglemarvsceller var plasmaceller og trombocytallet var < 50.000/µl hos patienter hos hvem ≥ 50 % af de kerneholdige knoglemarvsceller var plasmaceller.

Patienterne blev randomiseret 2:1 til at modtage enten Abecma (N = 254) eller standardregimer (N = 132) for recidiverende og refraktær myelomatose. Randomiseringen blev stratificeret efter alder,

antal af tidligere antimyelomatose-regimer og højrisiko cytogenetiske anormaliteter. Patienter, der modtog standardregimer, fik lov til at modtage Abecma efter bekræftet sygdomsprogression.

Patienter randomiseret til Abecma skulle modtage lymfocytdepleterende kemoterapi bestående af cyclophosphamid (300 mg/m² i.v. infusion dagligt i 3 dage) og fludarabin (30 mg/m² i.v. infusion dagligt i 3 dage) startende 5 dage før den tilsigtede dato for infusion af Abecma. Op til 1 cyklus med DPd, DVd, IRd, Kd eller EPd kræftbehandling til sygdomskontrol (*bridging* terapi) var tilladt mellem aferese og indtil 14 dage før starten af lymfocytdepletende kemoterapi.

Af de 254 patienter, der blev randomiseret til Abecma, gennemgik 249 (98 %) af patienterne leukaferese, og 225 (88,6 %) af patienterne modtog Abecma. Af de 225 patienter, modtog 192 (85,3 %) af patienterne *bridging* terapi. 29 patienter modtog ikke Abecma på grund af død (n = 4), bivirkninger (n = 5), patienttilbagevækst (n = 2), lægens beslutning (n = 7), manglende opfyldelse af behandlingskriterier for lymfocytdepleterende kemoterapi (n = 8) eller fremstillingsfejl (n = 3).

Det tilladte dosisinterval var 150 til 540 × 10⁶ CAR-positive T-celler. Den mediane aktuelle modtagne dosis var 445,3 × 10⁶ CAR-positive T-celler (interval: 174,9 til 529,0 × 10⁶ CAR-positive T-celler). Mediantiden fra leukaferese til produkttilgængelighed var 35 dage (interval: 24 til 102 dage), og mediantiden fra leukaferese til infusion var 49 dage (interval: 34 til 117 dage).

Af de 132 patienter, der blev randomiseret til standardregimer, modtog 126 (95,5 %) af patienterne behandling. 6 patienter udgik af studiet uden at have modtaget behandling på grund af sygdomsprogression (n = 1), patienttilbagevækst (n = 3) eller lægens beslutning (n = 2). Patienter, der modtog standardregimer, fik lov til at modtage Abecma på investigators anmodning efter bekræftet sygdomsprogression af den uafhængige bedømmelseskomité (IRC) baseret på kriterierne fra International Myeloma Working Group (IMWG) og bekræftet egnethed. Af de egnede patienter fik 69 (54,8 %) leukaferese og 60 (47,6 %) modtog Abecma.

Tabel 4 opsummerer patient- og sygdomskaraktistika ved *baseline* i KarMMA-3-studiet.

Tabel 4. Demografiske/sygdomskaraktistika for patienter i KarMMA-3-studiet ved *baseline*

Karakteristika	Abecma (N = 254)	Standardregimer (N = 132)
Alder (år)		
Median (min., maks.)	63 (30; 81)	63 (42; 83)
≥ 65 år, n (%)	104 (40,9)	54 (40,9)
≥ 75 år, n (%)	12 (4,7)	9 (6,8)
Køn, mænd, n (%)	156 (61,4)	79 (59,8)
Race, n (%)		
Asiatisk	7 (2,8)	5 (3,8)
Sort	18 (7,1)	18 (13,6)
Hvid	172 (67,7)	78 (59,1)
ECOG-funktionsstatus, 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)
Patienter med ekstramedullær plasmacytom, n (%)	61 (24,0)	32 (24,2)

Karakteristika	Abecma (N = 254)	Standardregimer (N = 132)
Tid siden oprindelig diagnose (år) n median (min., maks.)	251 4,1 (0,6; 21,8)	131 4,0 (0,7; 17,7)
Tidligere stamcelletransplantation, n (%)	214 (84,3)	114 (86,4)
Baseline cytogenetisk anormalitet, n (%)^b		
Højrisiko ^c	107 (42,1)	61 (46,2)
Ikke-højrisiko	114 (44,9)	55 (41,7)
Ikke-evaluérbar/Mangler	33 (13,0)	16 (12,1)
Revideret ISS-stadie ved baseline (udledt)^d, n (%)		
Stadie I	50 (19,7)	26 (19,7)
Stadie II	150 (59,1)	82 (62,1)
Stadie III	31 (12,2)	14 (10,6)
Ikke kendt	23 (9,1)	10 (7,6)
Distribution af tidligere antimyelomatose-regime, n (%)		
2	78 (30,7)	39 (29,5)
3	95 (37,4)	49 (37,1)
4	81 (31,9)	44 (33,3)
Refraktær-status over for tidligere behandlingsklasser, n (%)		
IMiD	224 (88,2)	124 (93,9)
Proteasomhæmmer (PI)	189 (74,4)	95 (72,0)
Anti-CD38-antistoffer	242 (95,3)	124 (93,9)
Triple refraktær^e, n (%)	164 (64,6)	89 (67,4)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IMiD = immunmodulerende midler; ISS: Internationalt Stadiebestemmelssystem; maks. = maksimum; min. = minimum

^a Alle forsøgspersoner havde en ECOG-score på 0 eller 1 ved screening, men ECOG-scoren kan være > 1 ved *baseline*.

^b *Baseline* cytogenetisk anormalitet var baseret på *baseline* cytogenetik fra centrallaboratoriet, hvis tilgængelig. Hvis centrallaboratoriet ikke var tilgængeligt eller ukendt, blev cytogenetik anvendt inden screening.

^c Høj risiko defineret som deletion i kromosom 17p (del[17p]), translokation med kromosomerne 4 og 14 (t[4;14]) eller translokation med kromosomerne 14 og 16 (t[14;16]).

^d Revideret ISS blev udledt ved hjælp af *baseline* ISS-stadie, cytogenetisk anormalitet og serumlaktatdehydrogenase.

^e Triple-refraktær defineres som refraktær over for et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof.

Det primære virkningsendepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS) i henhold til IMWGs ensartede responskriterier for multipel myelomatose som bestemt af en uafhængig bedømmelseskommité (IRC). Andre virkningsmål omfattede samlet responsrate (ORR), samlet overlevelse (OS) og patientrapporterede resultater (PRO). Ved en forudspecificeret interimanalyse ved 80 % informationsfraktion med en median opfølgningstid på 18,6 måneder, viste Abecma en statistisk signifikant forbedring i PFS sammenlignet med standardregime-armen; HR = 0,493 (95 % KI: 0,38; 0,65, tosidet p-værdi < 0,0001). Resultaterne i den efterfølgende primære analyse (vist i tabel 5 og figur 1), med en median opfølgningstid på 30,9 måneder, var i overensstemmelse med interimanalysen.

Tabel 5. Sammenfatning af virkningsresultater fra KarMMA-3 (*intent-to-treat-population*)

	Abecma-arm (N = 254)	Standardregimer-arm (N = 132)
Progressionsfri overlevelse		
Antal hændelser, n (%)	184 (72,4)	105 (79,5)
Median, måneder [95 % KI] ^a	13,8 [11,8; 16,1]	4,4 [3,4; 5,8]
Hazard ratio [95 % KI] ^b	0,49 [0,38; 0,63]	
Samlet responsrate		
N (%)	181 (71,3)	56 (42,4)
95 % KI (%) ^c	(65,7; 76,8)	(34,0; 50,9)
CR eller bedre (sCR+CR)	111 (43,7)	7 (5,3)
sCR	103 (40,6)	6 (4,5)
CR	8 (3,1)	1 (0,8)
VGPR	45 (17,7)	15 (11,4)
PR	25 (9,8)	34 (25,8)
DOR hvis bedste respons er CR		
N	111	7
Median, måneder [95 % KI]	15,7 [12,1; 22,1]	24,1 [4,6; NA]
DOR hvis bedste respons er PR		
N	181	56
Median, måneder [95 % KI]	16,5 [12,0; 19,4]	9,7 [5,4; 15,5]
MRD-negativ status ved NGS og ≥ CR		
MRD-negativitetsrate, n (%) ^d	57 (22,4)	1 (0,8)
95 % KI (%) ^c	(17,3; 27,6)	(0,0; 2,2)

KI = konfidensinterval; CR = komplet respons; DOR = responsvarighed; MRD = minimal residual sygdom; PR = partiel respons; sCR = stringent komplet respons; VGPR = meget godt partielt respons.

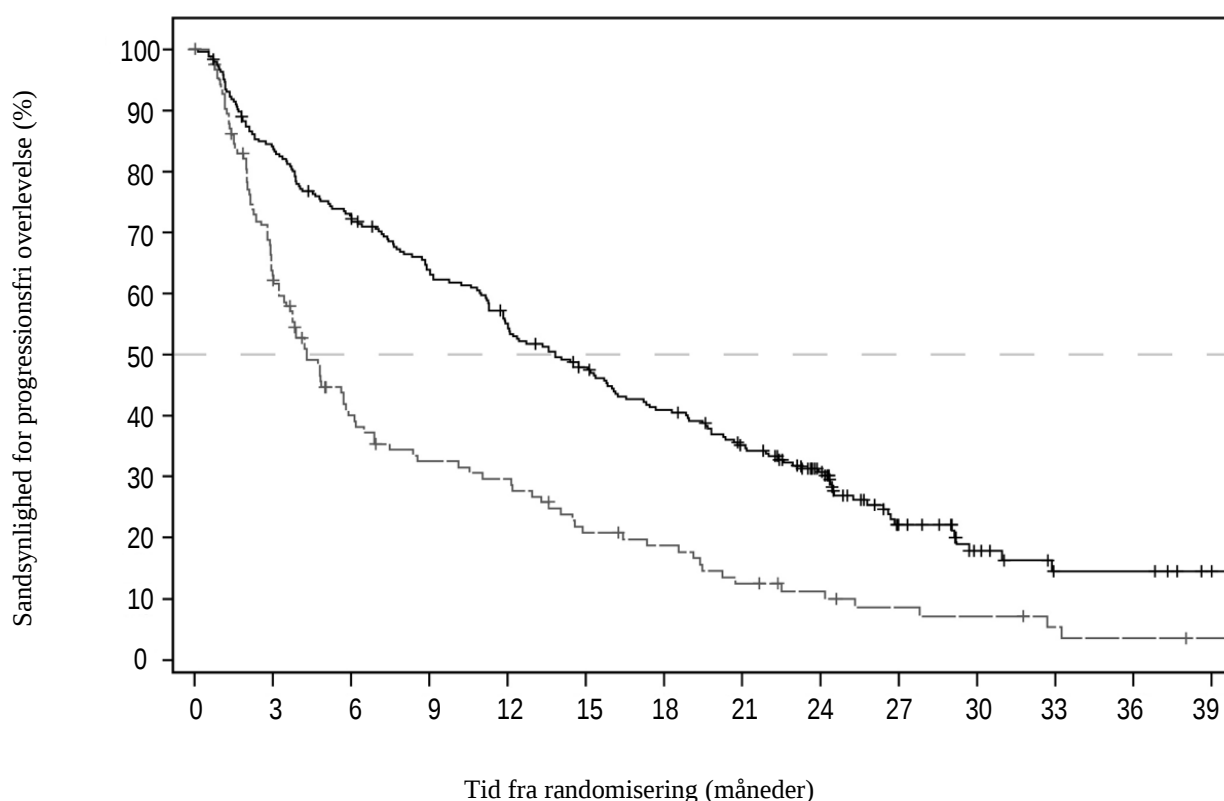
^a Kaplan-Meier-estimat.

^b Baseret på stratificeret univariat Cox proportional *hazards* model.

^c Tosidet Wald konfidensinterval.

^d MRD-negativitet var defineret som andelen af alle patienter i ITT-populationen, som opnåede CR eller stringent CR, og som er MDR-negative på et hvilket som helst tidspunkt inden for 3 måneder før opnåelse af CR eller stringent CR indtil tidspunktet for progression eller død. Baseret på en tærskel på 10⁻⁵ ved hjælp af ClonoSEO, en næste-generations-sekvensering (NGS)-analyse.

Figur 1. Kaplan-Meier-plot af progressionsfri overlevelse baseret på vurdering af ICR i KarMMa-3-studiet (*intent-to-treat*-population)



Antal forsøgspersoner i risiko

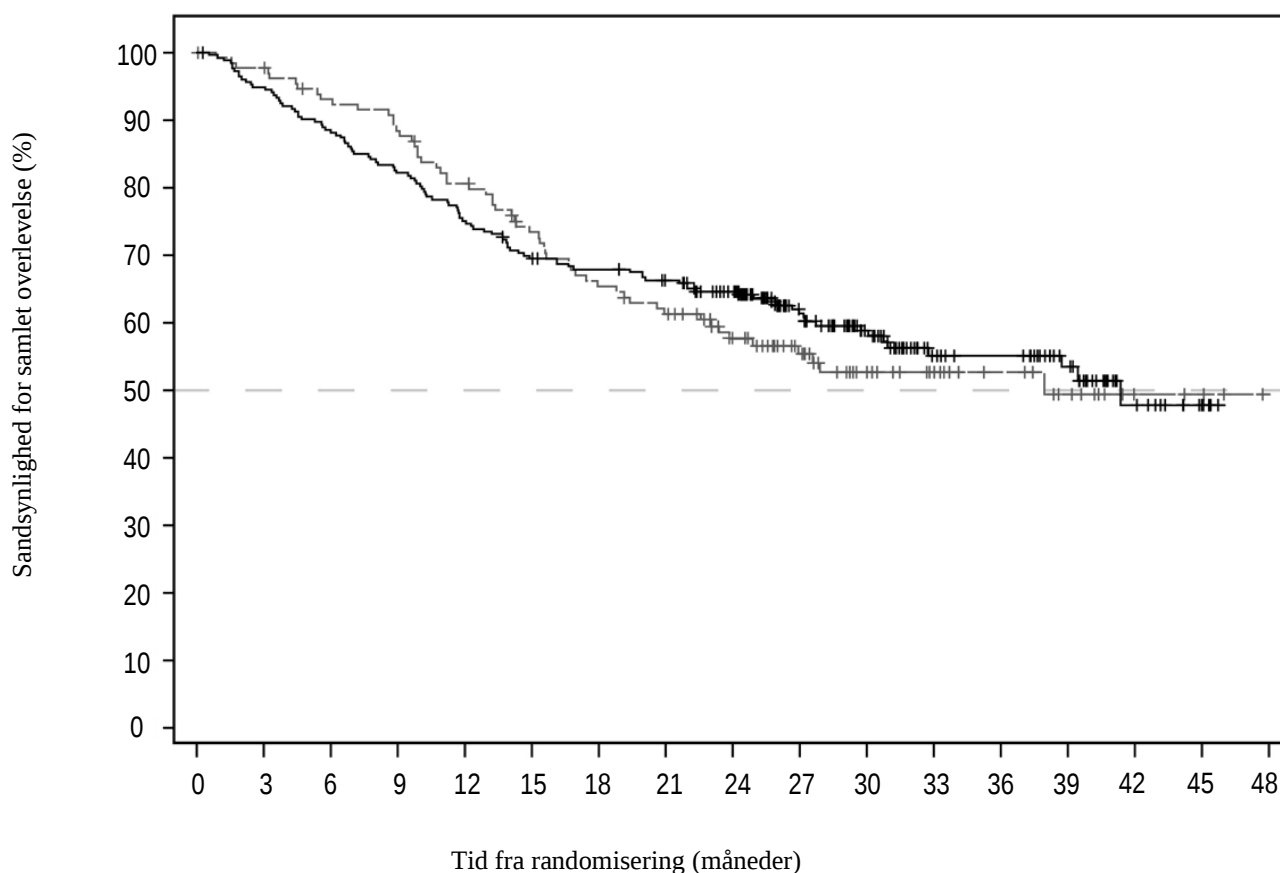
—	Abecma													
	254	206	177	153	131	111	94	77	54	25	14	7	7	2
- - - -	Standardregimer													
	132	76	43	34	31	21	18	12	9	6	5	3	2	1

74 % af de planlagte OS-hændelser blev nået på tidspunktet for den endelige analyse for PFS.

Patienter, der modtog standardregimer, fik lov til at modtage Abecma efter bekræftet sygdomsprogression, OS-data er derfor konfunderet med 74 (56,1 %) patienter fra standardregime-armen, som fik Abecma som en efterfølgende behandling. Den mediane OS for Abecma var 41,4 måneder (95 % KI: 30,9; NR) *versus* 37,9 måneder (95 % KI: 23,4; NR); HR = 1,01 (95 % KI: 0,73; 1,40) for standardregimer. Figur 2 viser Kaplan-Meier-kurven for OS i *intent-to-treat*-populationen (ikke korigeret for overkrydsning).

Sammenlignet med standardregime-armen (9/132; 6,8 %) døde en større andel af patienterne inden for 6 måneder efter randomisering i Abecma-armen (30/254; 11,8 %). Af de 30 patienter med tidlig død i Abecma-armen modtog 17 patienter aldrig behandling med Abecma, og 13 af disse 17 patienter døde af sygdomsprogression. Højrisikofaktorer, såsom højrisiko cytogenetiske anormaliteter, R-ISS-stadie III, tilstedeværelse af ekstramedullær plasmacytom eller stor tumorbyrde (se pkt. 4.4 vedrørende hurtigt fremadskridende sygdom) er forbundet med højere risiko for tidlig død.

Figur 2. Kaplan-Meier-plot af samlet overlevelse baseret på vurdering af IRC i KarMMa-3-studiet (*intent-to-treat*-population)



Antal forsøgspersoner i risiko

— Abecma

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

- - - Standardregimer

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

KarMMa

KarMMa var et åbent, enkeltarmet multicenterstudie, der evaluerede virkningen og sikkerheden af Abecma hos voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som havde modtaget mindst 3 tidligere antimyelomatose-behandlinger, herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som var refraktær over for det sidste behandlingsregime. Patienter med CNS-involvering af myelomatose, en anamnese med andre BCMA-instrueret terapi, allogen SCT eller tidligere genterapibaseret eller anden genetisk modificeret T-celleterapi blev ekskluderet. Patienter med en anamnese med CNS-lidelser (såsom krampeanfald), utilstrækkelig lever-, nyre-, knoglemarvs-, hjerte-, lungefunktion eller igangværende behandling med immunsupprimerende lægemidler blev ekskluderet.

Studiet bestod af præ-behandling (screening, leukaferese og *bridging* terapi [hvis nødvendigt]); behandling (lymfocytdepleterende kemoterapi og infusion af Abecma); og efterbehandling (igangværende) i mindst 24 måneder efter infusion af Abecma eller indtil dokumenteret sygdomsprogression, alt efter hvad der var længst. Perioden med lymfocytdepleterende kemoterapi var en 3-dages cyklus med cyclophosphamid (300 mg/m² i.v. infusion dagligt i 3 dage) og fludarabin (30 mg/m² i.v. infusion dagligt i 3 dage) startende 5 dage før den tilsligtede dato for infusion af Abecma. Patienterne blev indlagt i 14 dage efter infusion af Abecma for at monitorere og behandle potentiel CRS og neurotoksicitet.

Af de 140 patienter, som blev inkluderet (dvs. fik leukaferese), modtog 128 patienter infusion af Abecma. Ud af de 140 patienter fik kun én ikke produktet pga. fremstillingsfejl. 11 andre patienter

blev ikke behandlet med Abecma på grund af lægens beslutning (n = 3), patienttilbagevækst (n = 4), bivirkninger (n = 1), progressiv sygdom (n = 1) eller død (n = 2) før behandling med Abecma.

Kræftbehandling med henblik på sygdomskontrol (*bridging*) var tilladt mellem aferese og lymfocytdepletion, idet den sidste dosis blev administreret mindst 14 dage før påbegyndelse af lymfocytdepleterende kemoterapi. Af de 128 patienter behandlet med Abecma modtog de fleste patienter (87,5 %) kræftbehandling med henblik på sygdomskontrol efter investigators skøn.

De målrettede doser i det kliniske studie var 150, 300 eller 450×10^6 CAR-positive T-celler pr. infusion. Det tilladte dosisinterval var 150 til 540×10^6 CAR-positive T-celler. Tabel 6 nedenfor viser måldosisniveauer anvendt i den kliniske undersøgelse baseret på samlede CAR-positive T-celler og det tilsvarende interval af faktisk administreret dosis defineret som CAR-positive levedygtige T-celler.

Tabel 6. Samlede CAR-positive T-celler doser med det tilsvarende dosisinterval af CAR-positive levedygtige T-celler ($\times 10^6$) - KarMMA-studiet

Måldosis baseret på samlede CAR-positive T-celler, inklusive både levedygtige og ikke-levedygtige celler ($\times 10^6$)	CAR-positive levedygtige T-celler ($\times 10^6$) (min., maks.)
150	133 til 181
300	254 til 299
450	307 til 485

Tabel 7 opsummerer patient- og sygdomskaraktistika ved *baseline* for den inkluderede og behandlede population i studiet.

Tabel 7. Demografiske/sygdomskaraktistika for studiepopulationen ved *baseline* - KarMMA-studiet

Karakteristika	Samlet antal inkluderede (N = 140)	Samlet antal behandlet (N = 128)
Alder (år)		
Median (min., maks.)	60,5 (33; 78)	60,5 (33; 78)
≥ 65 år, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 år, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Køn, mænd, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Race, n (%)		
Asiatisk	3 (2,1)	3 (2,3)
Sort	8 (5,7)	6 (4,7)
Hvid	113 (80,7)	103 (80,5)
ECOG-funktionsstatus, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 ^a	3 (2,1)	3 (2,3)
Patienter med ekstramedullær plasmacytom, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Tid siden oprindelig diagnose (år), median (min., maks.)	6 (1,0;17,9)	6 (1,0;17,9)
Tidligere stamcelletransplantation, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Baseline cytogenetisk høj risiko^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)

Karakteristika	Samlet antal inkluderede (N = 140)	Samlet antal behandlet (N = 128)
Revideret ISS-stadie ved <i>baseline</i> (udledt)^d, n (%)		
Stadie I	14 (10,0)	14 (10,9)
Stadie II	97 (69,3)	90 (70,3)
Stadie III	26 (18,6)	21 (16,4)
Ikke kendt	3 (2,1)	3 (2,3)
Antal tidligere anti-myelomatose behandlinger^e, median (min., maks.)	6 (3, 17)	6 (3, 16)
Triple refraktær^f, n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Kreatinin-clearance (ml/min), n (%)		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 til < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 til < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 til < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

maks. = maksimum; min. = minimum

^a Disse patienter havde ECOG-scorer på < 2 ved screening for egnethed, men blev forringet efterfølgende til ECOG-scorer på ≥ 2 ved *baseline* inden start af LD-kemoterapi.

^b *Baseline* cytogenetisk anormalitet var baseret på *baseline* cytogenetik fra centrallaboratoriet, hvis tilgængelig. Hvis centrallaboratoriet ikke var tilgængeligt eller ukendt, blev cytogenetik anvendt inden screening.

^c Høj risiko defineret som deletion i kromosom 17p (del[17p]), translokation med kromosomerne 4 og 14 (t[4;14]) eller translokation med kromosomerne 14 og 16 (t[14;16]).

^d Revideret ISS blev udledt ved hjælp af *baseline* ISS-stadie, cytogen anormalitet og serumlaktatdehydrogenase.

^e Induktion med eller uden hæmatopoietisk stamcelletransplantation og med eller uden vedligeholdelsesbehandling blev betragtet som en enkelt behandling.

^f Triple-refraktær defineres som refraktær over for et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof.

Mediantiden fra leukaferese til produkttilgængelighed var 32 dage (interval: 24 til 55 dage), og mediantiden fra leukaferese til infusion var 40 dage (interval: 33 til 79 dage). Den mediane aktuelle dosis, der blev modtaget på tværs af alle målrettede doser i det kliniske studie, var $315,3 \times 10^6$ CAR-positive T-celler (interval 150,5 til 518,4).

Virkningen blev vurderet på grundlag af den samlede responsrate (ORR), raten for komplet respons (CR) og responsvarigheden (DOR), som fastlagt af en uafhængig bedømmelseskomité. Andre virkningsendepunkter inkluderede minimal residual sygdom (MRD) ved brug af næste generations-sekventering (NGS).

Virkningsresultater på tværs af målrettede doser i det kliniske studie (150 til 450×10^6 CAR-positive T-celler) er vist i tabel 8. Median-opfølgning var 19,9 måneder for alle Abecma-behandlede patienter.

Tabel 8. Sammenfatning af virkning baseret på KarMMa-studiet

	Inkluderet ^a (N = 140)	Behandlet population Måldosis Abecma (CAR-positive T-celler)			
		150 × 10 ^{6b} (N = 4)	300 × 10 ⁶ (N = 70)	450 × 10 ⁶ (N = 54)	I alt 150 til 450 × 10 ⁶ (N = 128)
Samlet responsrate (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
95 % KI ^c	59,4; 74,9	6,8; 93,2	56,4; 79,1	68,6; 90,7	65,8; 81,1
CR eller bedre, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
95 % KI ^c	22,4; 37,6	0,6; 80,6	18,4; 40,6	25,9; 53,1	24,7; 40,9
VGPR eller bedre, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
95 % KI ^c	40,3; 56,9	6,8; 93,2	32,4; 56,7	50,6; 77,3	44,5; 61,8
MRD-negativ status^d og ≥ CR					
Baseret på behandlede patienter	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
95 % KI	–	0,6; 80,6	14,8; 36,0	15,0; 39,7	17,8; 33,4
Tid til respons, n	94	2	48	44	94
Median (måneder)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Min., maks.	0,5; 8,8	1,0; 1,0	0,5; 8,8	0,9; 2,0	0,5; 8,8
Responsvarighed (PR eller bedre)^e, n	94	2	48	44	94
Median (måneder)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
95 % KI	8,0; 11,4	2,8; 28,8	5,4; 11,0	10,3; 17,0	8,0; 11,4

CAR = kimer antigenreceptor; KI = konfidensinterval; CR = komplet respons; MRD = minimal residual sygdom; NE = ikke estimabel; PR = partiel respons; sCR = stringent komplet respons; VGPR = meget godt partielt respons.

^a Alle patienter, som fik leukaferese.

^b 150 × 10⁶ CAR-positive T-celledosen er ikke en del af det godkendte dosisinterval.

^c For "Total (Behandlet population" og "Inkluderet population"): Wald KI; for individuelle dosisniveauer: Clopper-Pearson eksakt KI.

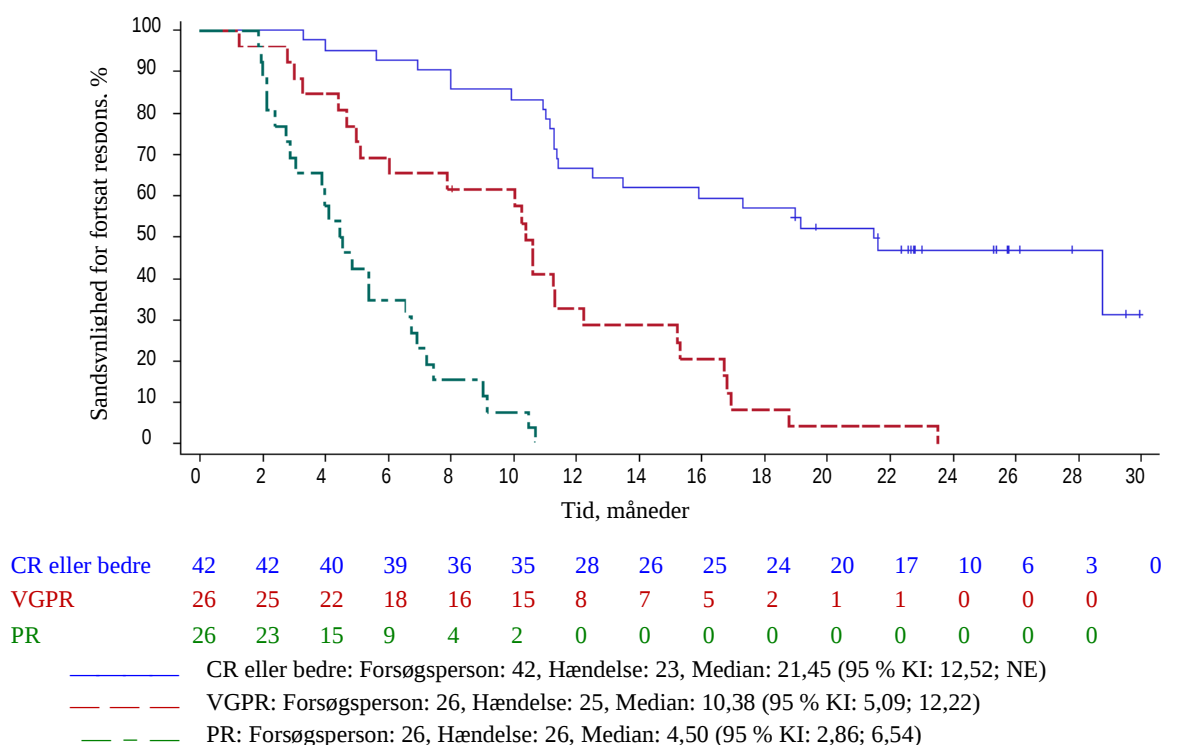
^d Baseret på en tærskel på 10⁻⁵ ved hjælp af en næste-generations-sekvensering (NGS). 95 % KI for procentdel af MRD-negativitet bruger Clopper-Pearson eksakt KI for individuelle dosisniveauer såvel som for behandlet population.

^e Median og 95 % KI er baseret på Kaplan-Meier-tilgangen.

Bemærk: Måldosis er 450 × 10⁶ CAR-positive T-celler inden for et område på 150 til 540 × 10⁶ CAR-positive T-celler. Den 150 × 10⁶ CAR-positive T-celle dosis er ikke en del af det godkendte dosisinterval.

Kaplan-Meier-kurven for responsvarighed efter bedste samlede respons er vist i figur 3.

Figur 3. Kaplan-Meier-kurve for responsvarighed baseret på gennemgang af uafhængig responskomité i henhold til IMWG-kriterier – efter bedste samlede respons (Abecma-behandlet population - KarMMa-studiet)



KI = konfidensinterval; IMWG = International Myeloma Working Group; NE = ikke målbar. To patienter med 150×10^6 CAR-positive T-celledoser, som ikke er en del af det godkendte dosisinterval, er inkluderet i figur 3.

Særlige populationer

Ældre

I de kliniske studier med Abecma var 163 (39,9 %) patienter 65 år eller ældre, og 17 (4,2 %) var 75 år eller ældre. Der blev ikke observeret nogen klinisk vigtige forskelle i sikkerheden eller effektiviteten af Abecma mellem disse patienter og patienter under 65 år.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Abecma i alle undergrupper af den pædiatriske population i behandlingen af modne B-celle neoplasmer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter infusion med Abecma prolifererer de CAR-positive T-celler og gennemgår hurtig multi-log ekspansion efterfulgt af en bi-eksponentiel nedgang. Mediantiden for maksimal ekspansion i perifert blod (T_{max}) forekom 11 dage efter infusion.

Abecma kan vedblive i perifert blod i op til 1 år efter infusion.

Abecma transgen niveauer var positivt forbundet med objektive tumorrespons (partielt respons eller bedre). Hos patienter, der modtog Abecma i KarMMa-3-studiet, var de mediane C_{max} -niveauer hos responderende patienter ($N = 180$) ca. 5,4 gange højere sammenlignet med de tilsvarende niveauer hos ikke-responderende patienter ($N = 40$). Median $AUC_{0-28 \text{ dage}}$ hos responderende patienter ($N = 180$) var ca. 5,5 gange højere end hos ikke-responderende patienter ($N = 38$). Hos patienter, der modtog Abecma i KarMMa-studiet, var de mediane C_{max} -niveauer hos responderende patienter ($N = 93$) ca.

4,5 gange højere sammenlignet med de tilsvarende niveauer hos ikke-responderende patienter (N = 34). Median AUC_{0-28 dage} hos responderende patienter (N = 93) var ca. 5,5 gange højere end hos ikke-responderende patienter (N = 32).

Særlige populationer

Nedsat nyre- og leverfunktion

Der blev ikke udført studier af nedsat nyre- og leverfunktion i forbindelse med Abecma.

Virkninger forbundet med alder, vægt, køn eller race

Alder (interval: 30 til 81 år) havde ingen indvirkning på Abecma-ekspansionsparametre. Abecmas farmakokinetik hos patienter under 18 år er ikke blevet undersøgt.

Patienter med lavere kropsvægt havde højere cellulær ekspansion. På grund af stor variabilitet i farmakokinetisk cellulær ekspansion, anses den samlede effekt af vægt på Abecmas farmakokinetik ikke for at være klinisk relevant.

Køn havde ingen indvirkning på Abecma-ekspansionsparametre.

Race og etnicitet havde ingen signifikant indvirkning på Abecma-ekspansionsparametre.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Abecma består af fremstillede humane T-celler, og der findes derfor ingen repræsentative *in vitro*-analyser, *ex vivo*-modeller eller *in vivo*-modeller, der præcist kan adressere det humane produkts toksikologiske egenskaber. Der blev derfor ikke udført traditionelle toksikologiske studier til lægemiddeludvikling.

Der blev ikke udført genotoksicitetsanalyser og karcinogenicitetsstudier.

In vitro-ekspansionsstudier fra raske donorer og patienter viste ingen evidens for transformation og/eller udødeliggørelse og ingen præferentiel integration nær vigtige gener i Abecma T-celler.

I betragtning af produktets karakter, blev der ikke udført non-kliniske studier vedrørende fertilitet, reproduktion og udvikling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

CryoStor CS10 (indeholder dimethylsulfoxid)

Natriumchlorid

Natriumgluconat

Natriumacetattrihydrat

Kaliumchlorid

Magnesiumchlorid

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

1 år.

Hver pose skal gives som infusion inden for 1 time fra start af optøning. Efter optøning skal volumen af produktet til infusion opbevares ved stuetemperatur (20 °C - 25 °C).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Abecma skal opbevares i dampfasen af flydende nitrogen (≤ -130 °C) og skal forblive nedfrosset, indtil patienten er klar til behandling, for at sikre at der er levedygtige celler til rådighed til patientadministration. Optøet lægemiddel bør ikke genfryses.

Opbevaringsforhold efter optøning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ethylenvinylacetat kryopræsserveringspose(r) med forseglet tilsætningsrør indeholdende 10-30 ml (50 ml pose), 30-70 ml (250 ml pose) eller 55-100 ml (500 ml pose) celledispersion.

Hver kryopræsserveringspose er pakket individuelt i en metalkassette.

En individuel behandlingsdosis består af en eller flere infusionsposer af samme størrelse og påfyldningsvolumen.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes før håndtering og administration af lægemidlet

Abecma skal transporteres inden for behandlingscentret i lukkede, brudsikre, lækagesikre beholdere.

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Sundhedspersoner, som håndterer Abecma, skal træffe relevante forholdsregler (bære handsker og øjenværn) for at undgå potentiel overførsel af infektionssygdomme.

Klargøring inden administration

Før Abecma-infusion skal det bekræftes, at patientens identitet stemmer overens med patientidentifikatorerne på Abecma-kassetten/-kassetterne, infusionsposen/-poserne og certifikatet for frigivelse til infusion (RfIC). Abecma-infusionsposen må ikke fjernes fra kassetten, hvis oplysningerne på den patientspecifikke etiket ikke stemmer overens med den tilsigtede patient. Virksomheden skal straks kontaktes, hvis der er uoverensstemmelser mellem etiketterne og patientidentifikatorerne.

Hvis der er modtaget mere end én infusionspose til behandling, skal hver infusionspose optøs én ad gangen. Tidspunktet for optøning af Abecma og infusion skal koordineres. Starttidspunktet for infusionen skal bekræftes på forhånd og justeres til optøning, så Abecma er tilgængelig for infusion, når patienten er klar.

Optøning

- Tag Abecma-infusionsposen ud af kassetten, og efterse infusionsposen for brud på beholderens integritet, såsom brud eller revner, inden den optøs. Hvis infusionsposen ser ud til at være beskadiget eller lækker, må den ikke infunderes, og den skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald af materiale af human oprindelse.
- Anbring infusionsposen inden i en anden steril pose.

- Optø Abecma ved ca. 37 °C med en godkendt optøningsanordning eller vandbad, indtil der ikke er synlig is i infusionsposen. Bland forsigtigt posens indhold for at opløse synlige klumper af cellemateriale. Der forventes små klumper af cellemateriale i Abecma. Abecma må ikke vaskes, centrifugeres og/eller resuspenderes i nye medier inden infusion.
- Abecma-infusionsposen er indpakket i et gennemsigtigt plasticomslag, som er foldet på infusionsposens bagside. Tag forsigtigt infusionsposen ud af indpakningen ved at folde plasticomslaget ud på bagsiden for at blotlægge infusionsposen. Tag infusionsposen ud af indpakningen.

Administration

- Klargør infusionssættets slange med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning inden infusion. Infusionssæt med indbygget filter (et ikke-leukodepleterende filter med et porestørrelsesinterval på 170 til 260 µm) skal anvendes til optøede produkter.
- Infunder Abecma inden for 1 time fra optøningsstart, så hurtigt som det tolereres, ved hjælp af tyngdekraften.
- Når hele indholdet af infusionsposen er infunderet, skylles slangen, inklusive det indbyggede filter, med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til injektion ved samme infusionshastighed for at sikre, at så mange celler som muligt infunderes i patienten.
- Følg samme procedure for alle efterfølgende infusionsposer til den identificerede patient.

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

Ved utilsigtet eksponering skal de lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale følges. Arbejdsflader og materialer, som potentielt har været i kontakt med Abecma, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.

Forholdsregler, der skal træffes i forbindelse med bortskaffelse af lægemidlet

Ikke anvendt lægemiddel og alt materiale, der har været i kontakt med Abecma (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt infektiøst affald i overensstemmelse med lokale retningslinjer om håndtering af humant materiale.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1539/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. august 2021
Dato for seneste fornyelse: 08. juni 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Celgene Corporation
Building S12
556 Morris Avenue
Summit, NJ 07901
USA

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Nøgleelementer:

Tilgængelighed af tocilizumab og center-kvalifikation via det kontrollerede distributionsprogram

Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil sikre, at hospitaler og deres tilknyttede centre, der dispenserer Abecma er kvalificerede i overensstemmelse med det aftalte kontrollerede distributionsprogram ved at:

- sikre øjeblikkelig adgang til én dosis tocilizumab pr. patient på centret før infusion af Abecma. Behandlingsstedet skal have adgang til en yderligere dosis tocilizumab inden for 8 timer efter hver tidligere dosis. I det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, der er opført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal det sikres, at passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS, i stedet for tocilizumab, er tilgængelig på behandlingsstedet.
- sundhedspersoner (HCP), der er involveret i behandlingen af en patient, har gennemført undervisningsprogrammet.

Undervisningsprogram

Før lanceringen af Abecma i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indholdet og formatet af undervisningsmaterialet med den nationale kompetente myndighed.

Undervisningsprogram for sundhedspersoner

Alle sundhedspersoner, der forventes at ordinere, dispensere og administrere Abecma, skal modtage ”Uddannelsesmateriale til sundhedspersoner”, som vil indeholde oplysninger om:

- identifikation af CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger, herunder ICANS
- behandling af CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger, herunder ICANS
- tilstrækkelig overvågning af CRS og alvorlige neurologiske reaktioner, herunder ICANS
- udlevering af alle relevante informationer til patienter:
- sikre øjeblikkelig adgang til én dosis tocilizumab pr. patient på behandlingscentret før infusion af Abecma. Behandlingscentret skal have adgang til en yderligere dosis tocilizumab inden for 8 timer efter hver tidligere dosis. I det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, der er opført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal det sikres, at passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS, i stedet for tocilizumab, er tilgængelig på behandlingscentret.
- risiko for sekundær malignitet af T-celleoprindelse.
- kontaktoplysninger for tumorprøvetestning efter udvikling af en sekundær malignitet af T-celleoprindelse.
- levere oplysninger om den langsigtede sikkerhed og virkning fra opfølgingsstudiet og vigtigheden af at bidrage til et sådant studie
- sikre, at bivirkninger rapporteres tilstrækkeligt og hensigtsmæssigt:
- sikre, at der gives detaljerede instruktioner om optøningsproceduren

Undervisningsprogram for patienter

Alle patienter, der modtager Abecma, skal have et patientkort, der indeholder følgende nøglebeskeder:

- risiciene ved CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger forbundet med Abecma
- behovet for straks at rapportere symptomerne på formodet CRS og NT til deres behandlende læge
- behovet for at blive i nærheden af det sted, hvor Abecma blev modtaget, i mindst 2 uger efter infusion af Abecma
- behovet for altid at have patientkortet på sig

- en påmindelse til patienterne om at vise patientkortet til sundhedspersoner, herunder i nødstilfælde og en besked til sundhedspersoner om, at patienten bruger Abecma
 - felter til registrering af receptudskriverens kontaktoplysninger og batchnummer.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at karakterisere den langsigtede virkning og sikkerhed af Abecma hos voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, der har modtaget mindst to tidligere behandlinger, herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof og har påvist sygdomsprogression ved den sidste behandling, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og indsende resultaterne af et prospektivt studie baseret på data fra et register i henhold til en aftalt protokol.	Interimsrapporter skal indsendes i overensstemmelse med RMP. Endelig rapport: 1. kvartal 2043

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE BEHOLDER (KASSETTE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Abecma 260 - 500×10^6 celler, infusionsvæske, dispersion
idecabtagen vicleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Autologe humane T-celler genetisk modificerede *ex vivo* ved anvendelse af en lentiviral vektor, der koder for en kimær antigenreceptor (CAR), som genkender BCMA.

Indeholder 260 - 500×10^6 CAR+ levedygtige T-celler.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: CryoStor CS10 (indeholder dimethylsulfoxid), natriumchlorid, natriumgluconat, natriumacetattrihydrat, kaliumchlorid, magnesiumchlorid, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion
10-30 ml pr. pose
30-70 ml pr. pose
55-100 ml pr. pose

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke bestråles.
Intravenøs anvendelse.
Bland forsigtigt posens indhold under optøning.
Der må IKKE anvendes et leukodepleterende filter.
Identificér den tilsigtede modtager og produktet behørigt.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares nedfrosset i dampfase af flydende nitrogen ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Produktet må først optøs, når det skal bruges.
Må ikke nedfryses igen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller.
Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1539/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER**SEC:**

Fornavn:
Efternavn:
Patientens fødselsdato:
Aph ID/DIN:
JOIN:
Lot:
Pose-ID:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

Ikke relevant.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

INFUSIONSPOSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Abecma 260 - 500×10^6 celler, infusionsvæske, dispersion
idecabtagen vicleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Autologe humane T-celler genetisk modificerede *ex vivo* ved anvendelse af en lentiviral vektor, der koder for en kimær antigenreceptor (CAR), som genkender BCMA.
Indeholder 260 - 500×10^6 CAR+ levedygtige T-celler

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: CryoStor CS10 (indeholder dimethylsulfoxid), natriumchlorid, natriumgluconat, natriumacetattrihydrat, kaliumchlorid, magnesiumchlorid, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion
10-30 ml pr. pose
30-70 ml pr. pose
55-100 ml pr. pose

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke bestråles.
Intravenøs anvendelse.
Bland forsigtigt posens indhold under optøning.
Der må IKKE anvendes et leukodepleterende filter.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares nedfrosset i dampfase af flydende nitrogen ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Produktet må først optøs, når det skal bruges.
Må ikke nedfryses igen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller.
Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1539/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER**SEC:**

Fornavn:
Efternavn:
Patientens fødselsdato:
Aph ID/DIN:
JOIN:
Lot:
Pose-ID:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

Ikke relevant.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

INFUSIONSPOSE - IDENTITETSKÆDEETIKET

1. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

SEC:

Fornavn:

Efternavn:

Patientens fødselsdato:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Udløbsdato:

Pose-ID:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ CERTIFIKATET FOR FRIGIVELSE TIL INFUSION, DER INDGÅR I HVER FORSENDELSE TIL EN PATIENT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Abecma 260 - 500×10^6 celler, infusionvæske, dispersion
idecabtagen vicleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Autologe humane T-celler genetisk modificerede *ex vivo* ved anvendelse af en lentiviral vektor, der koder for en kimær antigenreceptor (CAR), som genkender BCMA.

3. LÆGEMIDLETS INDHOLD EFTER VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHED OG DOSIS

Pose-ID til administration	Faktisk fyldvolumen (ml)*	Antallet af CAR+ levedygtige T-celler pr. pose
Pose-ID:		
Pose-ID: ☐ N/A		
Pose-ID: ☐ N/A		
Pose-ID: ☐ N/A		
Pose-ID: ☐ N/A		
Pose-ID: ☐ N/A		
Pose-ID: ☐ N/A		
Pose-ID: ☐ N/A		
Samlet antal poser til administration	Samlet dosisvolumen	Dosis (samlet antal CAR+ levedygtige T-celler)

* Faktisk volumen er volumenet af fyldt lægemiddelprodukt i hver pose og er muligvis ikke det samme som det målvolumen, der er angivet på etiketten til lægemiddelproduktposen.

4. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

5. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

GEM DETTE DOKUMENT, OG SØRG FOR AT HAVE DET KLAR DET KLAR TIL
ADMINISTRATION AF ABECMA.

Udelukkende til autolog anvendelse.

6. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Ikke relevant.

7. UDLØBSDATO OG ANDRE BATCH SPECIFIKKE OPLYSNINGER

Produkt- og dosisinformation

Fremstillet af:	
Fremstillingsdato:	
Udløbsdato:	
Procentdel af levedygtige celler:	

8. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

9. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Patientoplysninger

Fornavn:		Efternavn:	
Fødselsdato:		Lot nummer:	
TILSLUTTET:		Land:	
APH ID/DIN:			
SEC:			

10. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

11. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1539/001

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Abecma 260 - 500 × 10⁶ celler, infusionsvæske, dispersion idecabtagen vicleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen udleverer et patientkort til dig. Læs det grundigt og følg dets instruktioner.
- Vis altid patientkortet til lægen eller sygeplejersken, når du ser dem, eller hvis du skal på hospitalet.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Abecma
3. Sådan gives Abecma
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

1. Virkning og anvendelse

Hvad Abecma er

Abecma er en type lægemiddel, der kaldes en “genetisk modificeret cellebehandling”. Det aktive stof i lægemidlet er idcabtagen vicleucel, som er lavet af dine egne hvide blodlegemer, kaldet T-celler.

Anvendelse

Abecma bruges til at behandle voksne med myelomatose, som er kræft i knoglemarven.

Det gives, når tidligere behandlinger for din kræft ikke har virket eller kræften er vendt tilbage efter tidligere behandlinger.

Sådan fungerer Abecma

De hvide blodlegemer er taget fra dit blod og er genetisk modificeret så de kan angribe myelomatose-cellerne i din krop.

Når Abecma føres tilbage til dit blod, vil de modificerede hvide blodlegemer dræbe myelomatose-cellerne.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Abecma

Du må ikke få Abecma

- hvis du er allergisk over for et eller flere af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Hvis du tror, at du kan være allergisk, skal du spørge din læge til råds.
- hvis du er allergisk over for et eller flere af indholdsstofferne i det lægemiddel, du vil modtage til lymfocytdepleterende kemoterapi, som bruges til at forberede din krop til Abecma-behandling.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får Abecma, hvis

- du har lunge- eller hjerteproblemer.
- du har lavt blodtryk.
- du har fået en stamcelletransplantation inden for de sidste 4 måneder.
- du har tegn eller symptomer på *graft-versus-host*-sygdom. Dette sker, når transplanterede celler angriber din krop og forårsager symptomer som udslæt, kvalme, opkastning, diarré og blodig afføring.
- du har en infektion. Infektionen vil blive behandlet inden du får Abecma.
- du bemærker, at symptomerne på din kræft bliver værre. Ved myelomatose kan dette omfatte feber, følelse af svaghed, knoglesmerter, uforklarligt vægttab.
- du har haft cytomegalovirus (CMV) infektion, hepatitis B eller C eller infektion med human immundefekt virus (hiv).
- du har fået en vaccination i de sidste 6 uger eller planlægger at få en i de næste par måneder.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med lægen, før du får Abecma.

Patienter behandlet med Abecma kan udvikle nye kræfttyper. Der har været indberetninger om patienter, som udvikler kræft, der begynder i en type hvide blodlegemer kaldet T-celler efter behandling med Abecma og lignende lægemidler. Tal med lægen, hvis du oplever nye hævelser i kirtlerne (lymfeknuderne) eller ændringer i huden, f.eks. nye udslæt eller knuder.

Undersøgelser og kontroller

Før du får Abecma, vil din læge:

- Kontrollere dine lunger, dit hjerte og dit blodtryk.
- Se efter tegn på infektion. Enhver infektion vil blive behandlet, før du får Abecma.
- Kontrollere, om din kræft bliver værre.
- Kontrollere for CMV-, hepatitis B-, hepatitis C- eller hiv-infektion.

Efter du har fået Abecma

- Der er alvorlige bivirkninger, som du skal fortælle din læge eller sygeplejerske om med det samme, og som kan kræve, at du straks får lægehjælp. Se "Alvorlige bivirkninger" i punkt 4.
- Din læge vil regelmæssigt kontrollere dine blodtal, da antallet af blodlegemer kan falde.
- Bliv tæt på det sygehus, hvor du fik Abecma, i mindst 2 uger. Din læge kan anbefale dig at blive længere for at sikre, at den pleje, som du får efter din behandling, opfylder dine individuelle behov. Se punkt 3 og 4.
- Du må ikke donere blod, organer, væv eller celler til transplantation.

Børn og unge

Abecma må ikke gives til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Abecma

Fortæl altid lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler, inklusive håndkøbslægemidler.

Lægemidler, der påvirker dit immunforsvar

Før du får Abecma, skal du fortælle lægen eller sygeplejersken, hvis du tager lægemidler, der svækker dit immunforsvar, såsom cortikosteroider. Dette skyldes, at disse lægemidler kan påvirke virkningen af Abecma.

Se punkt 3 for oplysninger om de lægemidler, du vil få, før du får Abecma.

Vaccinationer

Du må ikke få visse vacciner, der kaldes levende vacciner:

- i de 6 uger inden du får en kort behandling med kemoterapi (kaldet lymfocytdepleterende kemoterapi) for at forberede din krop på Abecma.
- under behandling med Abecma.
- efter behandling, mens immunforsvaret er ved at restituere.

Tal med din læge, hvis du eventuelt skal vaccineres.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel. Det skyldes, at virkningerne af Abecma hos gravide eller ammende kvinder ikke kendes, og det muligvis kan skade dit ufødte eller ammede barn.

- Hvis du er gravid eller tror, at du kan være gravid, efter du er blevet behandlet med Abecma, skal du straks tale med din læge.
- Du vil få foretaget en graviditetstest, før behandlingen starter. Abecma bør kun gives, hvis resultatet viser, at du ikke er gravid.

Tal med din læge om graviditet, hvis du har fået Abecma.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Undlad at føre motorkøretøj, bruge maskiner eller deltage i aktiviteter, der kræver at du er opmærksom, i mindst 4 uger efter behandlingen eller indtil din læge fortæller dig, at du fuldstændig er kommet dig. Abecma kan gøre dig søvnig, forårsage forvirring eller anfald (krampeanfald). På baggrund af dine individuelle behov kan din læge råde dig til at vente længere, før du fører motorkøretøj.

Abecma indeholder natrium, kalium og dimethylsulfoxid (DMSO)

Dette lægemiddel indeholder op til 752 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. dosis. Dette svarer til 37,6 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder op til 274 mg kalium pr. dosis. Hvis du har nedsat nyrefunktion og/eller får kaliumfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

Hvis du ikke tidligere har været udsat for DMSO, skal du overvåges nøje i de første minutter af infusionsperioden.

3. Sådan gives Abecma

Afgivelse af blod til fremstilling af Abecma fra dine hvide blodlegemer

- Din læge vil tage noget af dit blod med en slange (et kateter) i en vene. Nogle af dine hvide blodlegemer vil blive skilt fra dit blod, og resten af dit blod føres tilbage til kroppen. Dette kaldes "leukaferese" og kan tage 3 til 6 timer. Det kan være nødvendigt at gentage denne proces.
- Dine hvide blodlegemer nedfryses derefter og sendes væk for at fremstille Abecma.

Andre lægemidler, som du får, før Abecma

- Et par dage før du får Abecma, vil du få et kort forløb med kemoterapi. Det er for at fjerne dine eksisterende hvide blodlegemer.
- Kort før du får Abecma, vil du få paracetamol og et lægemiddel med antihistamin. Det er for at reducere risikoen for infusionsreaktioner og feber.

Sådan gives Abecma

- Din læge vil kontrollere, at Abecma blev klargjort ud fra dit eget blod ved at kontrollere, at patientidentitetsoplysningerne på lægemiddeletiketterne svarer til dine oplysninger.
- Abecma gives som et infusionsdrop gennem en slange ind i en vene.

Når Abecma er givet

- Bliv tæt på det sygehus, hvor du fik Abecma, i mindst 2 uger.
- Du kan blive overvåget dagligt på sygehuset i mindst 1 uge, for at kontrollere om din behandling virker - og hjælpe dig, hvis du har bivirkninger. Se punkt 2 og 4.
- Du må ikke donere blod, organer, væv eller celler til transplantation.

Hvis du glemmer en aftale

Ring hurtigst muligt til lægen eller behandlingscentret for at aftale en ny tid.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det straks til lægen, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger, efter du har fået Abecma. De sker normalt i de første 8 uger efter infusionen, men kan også udvikle sig senere:

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- feber, kulderystelser, åndedrætsbesvær, svimmelhed eller ørhed, kvalme, hovedpine, hurtig puls, lavt blodtryk eller træthed - disse kan være symptomer på cytokinfrigivelsessyndrom eller CRS, en alvorlig og potentiel dødelig tilstand.
- ethvert tegn på en infektion, som kan omfatte feber, kulderystelser eller skælven, hoste, åndenød, hurtig vejrtrækning og hurtig puls.
- følelse af at være meget træt, svag eller have åndenød, hvilket kan være tegn på et lavt niveau af røde blodlegemer (anæmi).
- blødning eller have lettere ved at få blå mærker uden årsag, herunder næseblod eller blødning fra munden eller tarmene, som kan være et tegn på et lavt niveau af blodpladeceller i blodet.

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- rysten, svaghed med tab af bevægelse på den ene siden af kroppen, rysten (tremor), langsomme bevægelser eller stivhed, som kan være symptomer på parkinsonisme.

Ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- forvirring, hukommelsesbesvær, talebesvær eller nedsat taleevne, besvær med at forstå tale, tab af balance eller koordination, desorientering, mindre årvågenhed (nedsat bevidsthed) eller overdreven søvnighed, bevidsthedstab, uklarhed, anfald (krampeanfald), som kan være symptomer på en lidelse kaldet immuneffektorcelleassocieret neurotoksicitetssyndrom (ICANS).

Fortæl det straks til lægen, hvis du får nogen af ovenstående bivirkninger, da du kan få brug for akut lægebehandling.

Andre mulige bivirkninger

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- mangel på energi
- højt blodtryk
- nedsat appetit
- forstoppelse
- hævede ankler, arme, ben og ansigt
- ledsmerter
- søvnbesvær
- lavt antal hvide blodlegemer (neutrofiler, leukocytter og lymfocytter), hvilket kan øge din risiko for infektion
- infektioner, herunder lungebetændelse eller infektioner i luftvejene, munden, huden, urinvejene eller blodet, som kan skyldes bakterier, virus eller svampe
- laboratorietestresultater, der viser et lavt niveau af antistoffer, kaldet immunglobuliner (hypogammaglobulinæmi), som er vigtige ved bekæmpelse af infektioner
- laboratorietestresultater, der viser reducerede niveauer af calcium, natrium, magnesium, kalium, fosfat eller albumin, hvilket kan forårsage træthed, muskelsvaghed eller kramper eller en uregelmæssig hjerterytme
- laboratorietestresultater, der viser forhøjede niveauer af leverenzymmer (unormal leverfunktionstest) eller et højere niveau af et protein (C-reaktivt protein) i blodet, som kan tyde på betændelse (inflammation).

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- alvorlig inflammation på grund af aktivering af dit immunsystem, hvilket kan føre til alvorlig skade i kroppen
- muskelsmerter
- unormale kropsbevægelser eller manglende koordination
- ujævn eller uregelmæssig hjerterytme
- væske i lungerne
- lavt iltniveau i blodet, hvilket kan forårsage åndenød, forvirring eller døsighed.

Sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- en ny kræfttype, der begynder i en type hvide blodlegemer kaldet T-celler (sekundær malignitet af T-celleoprindelse).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Nedenstående oplysninger er kun til læger.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kassetens og infusionsposens etiket efter "EXP".

Opbevares og transporteres nedfrosset i dampfase af flydende nitrogen (≤ -130 °C). Produktet må først optøs, når det skal bruges. Må ikke nedfrys igen.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis infusionsposen er beskadiget eller lækker.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Abecma indeholder:

- Aktivt stof: idecabtagen vicleucel. Hver Abecma-infusionspose indeholder idecabtagen vicleucel-celledispersion i en batchafhængig koncentration af autologe T-celler, der er genetisk modificeret til at udtrykke en anti-BCMA-kimær antigenreceptor (CAR-positive levedygtige T-celler). En eller flere infusionsposer indeholder i alt 260 til 500×10^6 CAR-positive levedygtige T-celler.
- Øvrige indholdsstoffer (hjelpestoffer): Cryostor CS10, natriumchlorid, natriumgluconat, natriumacetattrihydrat, kaliumchlorid, magnesiumchlorid, vand til injektionsvæsker. Se punkt 2, "Abecma indeholder natrium, kalium og dimethylsulfoxid (DMSO)".

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede humane blodceller.

Udseende og pakningsstørrelser

Abecma er en farveløs infusionsvæske, celledispersion, der leveres i en eller flere infusionsposer, der er individuelt indpakket i et gennemsigtigt plasticomslag, som er foldet på infusionsposens bagside, og pakket i en metalkassette. Hver pose indeholder 10 ml til 100 ml celledispersion.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

Det er vigtigt, at du læser hele indholdet af denne procedure, inden du administrerer Abecma.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes før håndtering og administration af lægemidlet

- Abecma skal transporteres inden for behandlingsstedet i lukkede, brudsikre, lækagesikre beholdere.
- Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Sundhedspersoner, der håndterer Abecma, skal træffe passende forholdsregler (bære handsker og øjenværn) for at undgå potentiel overførsel af infektionssygdomme.

Klargøring inden administration

- Før Abecma-infusion skal det bekræftes, at patientens identitet stemmer overens med patientidentifikatorerne på Abecma-kassetten/-kassetterne, infusionsposen/-poserne og certifikatet for frigivelse til infusion (RfIC).
- Abecma-infusionsposen må ikke fjernes fra kassetten, hvis oplysningerne på den patientspecifikke etiket ikke stemmer overens med den tilsigtede patient. Virksomheden skal straks kontaktes, hvis der er uoverensstemmelser mellem etiketterne og patientidentifikatorerne.
- Hvis der er modtaget mere end én infusionspose til behandling, skal hver infusionspose optøs én ad gangen. Tidspunktet for optøning af Abecma og infusion skal koordineres. Starttidspunktet for infusionen skal bekræftes på forhånd og justeres til optøning, så Abecma er tilgængelig for infusion, når patienten er klar.

Optøning

- Tag Abecma-infusionsposen ud af kassetten, og efterse infusionsposen for brud på beholderens integritet, såsom brud eller revner, inden den optøs. Hvis infusionsposen ser ud til at være beskadiget eller lække, må den ikke infunderes, og den skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald af materiale af human oprindelse.
- Anbring infusionsposen inden i en anden steril pose.
- Optø Abecma ved ca. 37 °C med en godkendt optøningsanordning eller vandbad, indtil der ikke er synlig is i infusionsposen. Bland forsigtigt posens indhold for at opløse synlige klumper af cellemateriale. Der forventes små klumper af cellemateriale i Abecma. Abecma må ikke vaskes, centrifugeres og/eller resuspenderes i nye medier inden infusion.
- Abecma-infusionsposen er indpakket i et gennemsigtigt plasticomslag, som er foldet på infusionsposens bagside. Tag forsigtigt infusionsposen ud af indpakningen ved at folde

plasticomslaget ud på bagsiden for at blottlægge infusionsposen. Tag infusionsposen ud af indpakningen.

Administration

- Der må IKKE anvendes et leukodepleterende filter.
- Intravenøs infusion af Abecma bør kun administreres af sundhedspersoner med erfaring i immunsupprimerede patienter og uddannet til at håndtere anafylaksi.
- Sørg for at tocilizumab og nødudstyr er til rådighed før infusion og under restitutionsperioden. I det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, der er opført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal det sikres at passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS, i stedet for tocilizumab, er tilgængelig på behandlingscentret.
- Der kan anvendes central veneadgang til infusion af Abecma, og det anbefales til patienter med dårlig perifer adgang.
- Inden administration skal det bekræftes, at patientens identitet svarer til den unikke patientinformation på Abecma-infusionsposen og den ledsagende dokumentation. Det samlede antal infusionsposer, der skal administreres, skal også bekræftes med de patientspecifikke oplysninger i certifikatet for frigivelse til infusion (RfIC).
- Klargør infusionssættets slange med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning inden infusion. Infusionssæt med indbygget filter (et ikke-leukodepleterende filter med et porestørrelsesinterval på 170 til 260 µm) skal anvendes til optøede produkter.
- Infunder Abecma inden for 1 time fra optøningsstart, så hurtigt som det tolereres, ved hjælp af tyngdekraften.
- Når hele indholdet af infusionsposen er infunderet, skylles slangen, inklusive det indbyggede filter, med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning ved samme infusionshastighed for at sikre, at så mange celler som muligt infunderes i patienten.
- Følg samme procedure for alle efterfølgende infusionsposer til den identificerede patient.

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

- Ved utilsigtet eksponering skal de lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale følges. Arbejdsflader og materialer, som potentielt har været i kontakt med Abecma, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.

Forholdsregler, der skal træffes i forbindelse med bortskaffelse af lægemidlet

- Ikke anvendt lægemiddel og alt materiale, der har været i kontakt med Abecma (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt infektiøst affald i overensstemmelse med lokale retningslinjer om håndtering af humant materiale.