

**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 -  $500 \times 10^6$  celler, infusionsvæske, dispersion

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### 2.1 Generel beskrivelse

Abecma (idecabtagen vicleucel) er en genetisk modificeret autolog immunterapi bestående af humane T-celler transduceret med lentiviral vektor (LVV), der koder for en kimær antigenreceptor (CAR), som genkender B-cellemodningsantigen (BCMA).

### 2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Hver patientspecifik infusionspose med Abecma indeholder idcabtagen vicleucel-celledispersion i en batchafhængig koncentration af autologe T-celler, der er genetisk modificerede til at udtrykke en anti-BCMA kimær antigenreceptor (CAR-positive levedygtige T-celler). Det færdige produkt er pakket i en eller flere infusionsposer, der indeholder en celledispersion på 260 til  $500 \times 10^6$  CAR-positive levedygtige T-celler.

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

Den cellulære sammensætning og det endelige celledetal varierer mellem de enkelte patientbatches. Ud over T-celler kan der være naturlige dræber (NK)-celler til stede. De kvantitative oplysninger om antallet af CAR-positive levedygtige T-celler/pose og volumen vises i dokumentationen til frigivelse til infusion certifikatet (RfIC), som er placeret inde i låget på kryogenbeholderen, der bruges til transport.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

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 tre 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 sygehus.

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

Mindst én dosis tocilizumab til brug i tilfælde af cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) og nødudstyr skal være til rådighed før infusion af Abecma. Sygehuset 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 kun beregnet til autolog anvendelse (se pkt. 4.4). Fremstilling og frigivelse af Abecma tager normalt ca. 4-5 uger.

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

#### *Før behandling (lymfodepleterende kemoterapi)*

Lymfodepleterende kemoterapi bestående af cyclophosphamid  $300 \text{ mg/m}^2$  intravenøst (i.v.) og fludarabin  $30 \text{ mg/m}^2$  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 lymfodepleterende kemoterapi i maksimum 9 dage. Tilgængeligheden af Abecma skal bekræftes inden start af den lymfodepleterende kemoterapi. Hvis der er en forsinkelse på mere end 4 uger mellem gennemførelse af lymfodepleterende kemoterapi og infusionen, skal patienten genbehandles med lymfodepleterende kemoterapi, inden patienten får Abecma.

#### *Præmedicinering*

For at minimere risikoen for infusionsreaktioner skal patienten præmedicineres med paracetamol (500 til 1.000 mg oralt) og diphenhydramin (12,5 mg i.v. eller 25 til 50 mg oralt) eller et andet H<sub>1</sub>-antihistamin, ca. 30 til 60 minutter før infusion af Abecma.

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 lymfodepleterende 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 de første 10 dage efter infusion på det kvalificerede sygehus for tegn og symptomer på CRS, neurologiske hændelser og andre toksiciteter.
- Efter de første 10 dage efter infusion skal patienten monitoreres efter lægens skøn.
- Patienter skal instrueres i at forblive i nærheden (inden for 2 timers transport) af det kvalificerede sygehus i mindst 4 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*

Sikkerhed og virkning af Abecma hos børn og unge under 18 år er endnu 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.
- Det skal sikres, at patientens identitet svarer til patientidentifikatorerne på Abecma-infusionsposen.

For instruktioner om klargøring, administration, utilsigtet eksponering og bortskaffelse af lægemidlet, 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 lymfodepleterende kemoterapi skal overvejes.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Sporbarhed

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

### Årsager til at udsætte behandlingen

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).

### Autolog anvendelse

Abecma er udelukkende beregnet til autolog anvendelse og bør under ingen omstændigheder administreres til andre patienter. Før infusion skal patientens identitet stemme overens med patientidentifikatorerne på Abecma-infusionsposen, kassetten og certifikatet for frigivelse til infusion (RfIC). Abecma må ikke administreres, hvis informationen på den patientspecifikke etikette ikke stemmer overens med den patient, det er beregnet til.

### Samtidig sygdom

Patienter med en aktiv forstyrrelse i centralnervesystemet (CNS) 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 præsisterende 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. Mediantiden til debut af CRS var 1 dag (interval: 1 til 12) (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 overlappende. 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 sygehuset og til rådighed for administration inden infusion af Abecma. Sygehuset 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 de første 10 dage efter Abecma-infusionen på det kvalificerede sygehus for tegn og symptomer på CRS. De første 10 dage efter infusionen, skal patienten monitoreres efter lægens skøn. Patienterne skal rådgives om at forblive i nærheden (indenfor 2 times transport) af det kvalificerede sygehus i mindst 4 uger efter infusionen og straks at søge lægehjælp, hvis der på noget tidspunkt skulle opstå 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**

<b>CRS-grad<sup>a</sup></b>	<b>Tocilizumab</b>	<b>Kortikosteroider</b>
<b>Grad 1</b> 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.	—
<b>Grad 2</b> Symptomerne kræver moderat intervention. Iltbehov mindre end 40 % FiO <sub>2</sub> eller hypotension, der reagerer på væsker eller lav dosis af én vasopressor eller grad 2 organtoksicitet.	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.

CRS-grad <sup>a</sup>	Tocilizumab	Kortikosteroider
<b>Grad 3</b> Symptomerne kræver drastiske indgreb. Feber, iltbehov større end eller lig med 40 % FiO <sub>2</sub> eller hypotension, der kræver høj-dosis eller flere vasopressorer eller grad 3 organtoksicitet 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).
<b>For grad 2 og 3:</b> 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.		
<b>Grad 4</b> Livstruende symptomer. Behov for respiratorstøtte, kontinuerlig veno-venøs hæmodialyse (CVVHD) eller grad 4 organtoksicitet (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.
<b>For grad 4:</b> 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 <sup>2</sup> eller andre.		

<sup>a</sup> Lee et al, 2014.

### Neurologiske bivirkninger

Neurologiske toksiciteter, såsom afasi og encefalopati, som kan være alvorlige eller livstruende, forekom efter behandling med Abecma. Mediantiden til debut af den første hændelse af neurotoksicitet var 2 dage (interval: 1 til 10 dage). 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 de første 10 dage efter infusion med Abecma på det kvalificerede sygehus for tegn og symptomer på neurologiske toksiciteter. De første 10 dage efter infusion, skal patienterne monitoreres efter lægens skøn. Patienter bør rådgives om at forblive i nærheden (indenfor 2 times transport) af det kvalificerede sygehus i mindst 4 uger efter infusion og straks at søge lægehjælp, hvis der på noget tidspunkt skulle opstå tegn og 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**

<b>Grad af neurologisk toksicitet<sup>a</sup></b>	<b>Kortikosteroider og antiepileptika</b>
<b>Grad 1</b> Mild eller asymptomatisk.	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.
<b>Grad 2</b> Moderat.	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.
<b>Grad 3</b> Svær eller medicinsk signifikant, men ikke umiddelbart livstruende; hospitals-indlæggelse eller -forlængelse; invaliderende.	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/m <sup>2</sup> .
<b>Grad 4</b> Livstruende.	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/m <sup>2</sup> . 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/m <sup>2</sup> .

<sup>a</sup> NCI CTCAE v.4-kriterier for klassificering af neurologiske toksiciteter.



### Forlængede cytopenier

Patienter kan udvise forlængede cytopenier i flere uger efter lymfodepleterende 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).

### Hypogammaglobulinæmi

Plasmacelleaplasi 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

Patienter behandlet med Abecma kan udvikle sekundære maligniteter. 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 patientprøver 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.

### Interferens med serologisk testning

Hiv og den lentivirus, der anvendes til fremstilling af Abecma, har begrænsede, korte sekvenser af identisk genetisk materiale (RNA). Derfor kan visse kommercielle hiv-nukleinsyretests give falsk-positive resultater hos patienter, som har modtaget Abecma.

### Donation af blod, organer, væv og celler

Patienter, der behandles med Abecma, bør ikke donere blod, organer, væv eller celler til transplantation.

### Opfølgning over længere tidsperiode

Patienter forventes at blive inkluderet i et register, hvor de vil blive fulgt med henblik på at øge forståelsen af Abecmas langsigtede sikkerhed og virkning.

### 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 og kortikosteroider

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

Patienter med CRS behandlet med tocilizumab havde højere Abecma cellulære ekspansionsniveauer målt med henholdsvis 1,4 gang og 1,6 gang 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 ligeledes højere Abecma cellulære ekspansionsniveauer målt med henholdsvis 1,7 gang 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 vacciner med levende vira under eller efter behandling med Abecma, er ikke blevet undersøgt. Vaccination med levende virus-vacciner frarådes i mindst 6 uger før start af lymfodepleterende kemoterapi, under Abecma-behandling og indtil immun-bedring efter behandling med Abecma.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Graviditetsstatus for kvinder i den fertile alder 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 lymfodepleterende kemoterapi.

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

### Graviditet

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

Det vides ikke, om idecabtagene 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 i den fertile alder, 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 idecabtagene 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 idecabtagene vicleucel på fertilitet. Effekten af idecabtagene vicleucel på hanner og hunners fertilitet er ikke blevet undersøgt i dyreforsøg.

## **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 8 uger efter infusion af Abecma eller indtil ophør af neurologiske bivirkninger.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsdata, der er beskrevet i dette afsnit, afspejler eksponeringen for Abecma i KarMMa- og CRB-401-studierne, hvor 184 patienter med recidiverende og refraktær myelomatose fik Abecma. Median-varigheden af opfølgningen var 15,5 måneder. De mest almindelige bivirkninger omfattede neutropeni (91,3 %), CRS (81,0 %), anæmi (70,7 %), trombocytopeni (66,8 %), infektioner - patogen uspecificeret (53,8 %), leukopeni (48,4 %), træthed (39,1 %), diarré (36,4 %), hypokaliæmi (34,2 %), hypofosfatæmi (32,6 %), kvalme (32,6 %), lymfopeni (31,5 %), pyreksi (28,8 %), hoste (27,2 %), hypocalcæmi (26,6 %), infektioner - virale (26,1 %), hovedpine (23,9 %), hypomagnesiæmi (22,3 %), infektion i de øvre luftveje (21,7 %), artralgi (20,7 %), perifert ødem (20,1 %), nedsat appetit (19,6 %), hypogammaglobulinæmi (19,6 %) og febril neutropeni (16,3 %); andre almindelige bivirkninger, der forekom ved lavere hyppighed og blev betragtet som klinisk vigtige omfattede pneumoni (10,3 %), tremor (8,2 %), somnolens (5,4 %), afasi (4,3 %), encefalopati (4,3 %) og synkope (4,3 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 70,1 % af patienter. De mest almindelige alvorlige bivirkninger inkluderede CRS (17,4 %), pneumoni (7,1 %), febril neutropeni (6,0 %) og pyreksi (6,0 %); andre alvorlige bivirkninger, der forekom ved lavere hyppighed og blev betragtet som klinisk vigtige inkluderede neutropeni (4,3 %), sepsis (3,8 %), trombocytopeni (3,8 %), forvirret tilstand (2,2 %), dyspnø (2,2 %), hypoxi (1,6 %), ændringer i mental tilstand (1,6 %) og encefalopati (1,6 %).

De mest almindelige bivirkninger af grad 3 eller 4 var neutropeni (88,6 %), anæmi (58,2 %), trombocytopeni (53,5 %), leukopeni (45,1 %), lymfopeni (30,4 %), infektioner - patogen uspecificeret (17,9 %), hypofosfatæmi (17,4 %), febril neutropeni (14,7 %), hypocalcæmi (7,1 %), infektioner - virale (7,1 %), pneumoni (6,0 %), CRS (5,4 %), hypertension (5,4 %) og hyponatriæmi (5,4 %).

Bivirkninger af grad 3 eller 4 blev oftere observeret inden for de første 8 uger efter infusion (97,8 %) sammenlignet med 8 uger efter infusion (60,8 %). De hyppigst rapporterede bivirkninger af grad 3 eller 4, der blev rapporteret inden for de første 8 uger efter infusion, var neutropeni (87,0 %), anæmi (56,0 %), trombocytopeni (48,4 %), leukopeni (44,0 %) lymfopeni (27,7 %) og hypofosfatæmi (16,3 %).

#### Tabel over bivirkninger

Tabel 3 opsummerer de bivirkninger, der blev observeret hos 128 og 56 patienter behandlet med Abecma på tværs af måldosisniveauerne på 150 til  $450 \times 10^6$  CAR-positive T-celler (se Tabel 4 i punkt 5.1 for det tilsvarende dosisinterval af CAR-positive levedygtige T-celler) i henholdsvis KarMMA- og CRB-401-studierne. 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  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), 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 <sup>a</sup>	Infektioner – bakterielle infektioner – virale infektioner – patogen uspecificeret Infektioner – svampe	Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Almindelig
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	Cytokinfrigitivessyndrom 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	Delirium <sup>b</sup> Søvnløshed	Almindelig Almindelig
Nervesystemet	Encefalopati <sup>c</sup> Hovedpine* Svimmelhed <sup>d</sup> Krampeanfald Hemiparese Afasi <sup>e</sup> Ataksi <sup>f</sup> Motorisk dysfunktion <sup>g</sup> Tremor	Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig
Hjerte	Takykardi* Atrieflimren*	Meget almindelig Almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypertension Hypotension* <sup>h</sup>	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 <sup>i</sup>	Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi Myalgi	Meget almindelig Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed – alle grader
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi* Træthed* <sup>j</sup> Asteni Ødem <sup>k</sup> Kulderystelser*	Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig
Undersøgelser	Forhøjet alanin-aminotransferase Forhøjet aspartat-aminotransferase Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet Forhøjet C-reaktivt protein*	Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Almindelig

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

<sup>a</sup> Bivirkninger i systemorganklassen infektioner og parasitære sygdomme er grupperet efter patogen type.

<sup>b</sup> Delirium omfatter delirium, desorientering, hallucination.

<sup>c</sup> Encefalopati omfatter amnesi, bradyfreni, kognitive forstyrrelser, forvirret tilstand, opmærksomhedsforstyrrelser, dyskalkuli, dysgrafi, encefalopati, letargi, hukommelsessvækkelse, ændringer i mental status, metabolisk encefalopati, somnolens, toksisk encefalopati.

<sup>d</sup> Svimmelhed omfatter svimmelhed, præsynkope, synkope, vertigo.

<sup>e</sup> Afasi omfatter afasi, dysartri.

<sup>f</sup> Ataksi omfatter ataksi, gangforstyrrelse.

<sup>g</sup> Motorisk dysfunktion omfatter motorisk dysfunktion, muskelspasmer, muskelsvaghed.

<sup>h</sup> Hypotension omfatter hypotension, ortostatisk hypotension.

<sup>i</sup> Gastrointestinal blødning omfatter gastrointestinal blødning, blødning fra hæmorider, melæna, blødning i munden.

<sup>j</sup> Træthed omfatter træthed, utilpashed.

<sup>k</sup> Ødem omfatter ødem, ansigtsødem, generaliseret ødem, perifert ødem, perifer hævelse.

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Cytokinfrigivelsessyndrom*

I de samlede studier (KarMMA og CRB-401) forekom CRS hos 81,0 % af patienterne, der fik Abecma. Grad 3 eller højere CRS (Lee et al, 2014) forekom hos 5,4 % af patienterne, med dødelig (grad 5) CRS rapporteret hos 0,5 % af patienterne. Medianen for tid til debut, uanset grad, var 1 dag (interval: 1 til 17), og medianvarigheden af CRS var 5 dage (interval: 1 til 63).

De mest almindelige manifestationer af CRS omfatter pyreksi (78,3 %), hypotension (32,1 %), takykardi (25,5 %), kulderystelser (23,4 %), hypoxi (16,3 %), øget C-reaktivt protein (16,3 %), hovedpine (14,7 %) og træthed (10,9 %). Grad 3 eller højere hændelser, der kan observeres i forbindelse med CRS, omfattede atrieflimren, kapillærlækagesyndrom, hypotension, hypoxi og HLH/MAS.

Af de 184 patienter modtog 45,1 % af patienterne tocilizumab; 32,6 % modtog en enkelt dosis, mens 12,5 % modtog mere end 1 dosis tocilizumab til behandling af CRS. Overordnet set på tværs af måldosisniveauer, modtog 15,8 % af patienterne mindst 1 dosis kortikosteroider til behandling af CRS. Af de 92 patienter, ved måldosis på  $450 \times 10^6$  CAR-positive T-celler, fik 54,3 % af patienterne tocilizumab, og 22,8 % fik mindst 1 dosis kortikosteroider til behandling af CRS. Se pkt. 4.4 for vejledning om monitorering og behandling.

### *Neurologiske bivirkninger*

Af de 184 patienter i de samlede studier, uafhængigt af investigators tilskrivning af neurotoksicitet, omfattede de hyppigste neurologiske eller psykiatriske bivirkninger hovedpine (28,8 %), svimmelhed (15,2 %), forvirret tilstand (13,0 %), søvnløshed (9,8 %), angst (8,2 %), tremor (8,2 %) og somnolens (6,5 %). Andre neurologiske bivirkninger, der forekom med lavere hyppighed og blev betragtet som klinisk vigtige, omfattede afasi (4,3 %) og encefalopati (4,3 %).

Neurotoksicitet identificeret af investigatorene, som var den primære metode til vurdering af CAR T-celleassocieret neurotoksicitet i KarMMA-studiet, forekom hos 18,0 % af de 128 patienter, der fik Abecma, inklusive grad 3 hos 3,1 % af patienterne (ingen grad 4 eller 5 hændelser). Mediantiden til debut af den første hændelse var 2 dage (interval: 1 til 10). Medianvarigheden var 3 dage (interval: 1 til 26). Alt i alt modtog 7,8 % af patienterne mindst 1 dosis kortikosteroid til behandling af CAR T-celleassocieret neurotoksicitet, mens ved måldosen på  $450 \times 10^6$  CAR-positive T-celler

modtog 14,8 % af patienterne mindst 1 dosis kortikosteroider. De mest almindelige manifestationer af investigator-identificeret neurotoksicitet omfattede forvirret tilstand (9,4 %), encefalopati (5,5 %), afasi (4,7 %), hallucination (3,1 %) og ændringer i mental status (3,1 %). Se pkt. 4.4 for vejledning om monitorering og behandling.

#### *Febril neutropeni og infektioner*

I de samlede studier forekom infektioner hos 71,2 % af patienterne. Grad 3 eller 4 infektioner forekom hos 23,4 % af patienter. Grad 3 eller 4 infektioner med et uspecificeret patogen forekom hos 17,9 %, virusinfektioner hos 7,1 %, bakterielle infektioner hos 3,8 % og svampeinfektioner hos 0,5 % af patienterne. Der blev rapporteret dødelige infektioner med uspecificeret patogen hos 1,6 % af patienterne, og 0,5 % af patienterne havde dødelig svampe- eller virusinfektion. Se pkt. 4.4 for vejledning om monitorering og behandling.

Febril neutropeni (grad 3 eller 4) blev observeret hos 14,7 % 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 lymfodepleterende kemoterapi og infusion af Abecma. I de samlede studier var 34,8 % af de 178 patienter, som havde grad 3 eller 4 neutropeni, og 72,7 % af de 110 patienter, som havde grad 3 eller 4 trombocytopeni i den første måned efter infusion af Abecma, ikke ophørte ved den sidste vurdering i løbet af den første måned. Blandt de 62 patienter med ikke ophørt neutropeni efter måned 1, kom 82,3 % sig fra grad 3 eller 4 neutropeni med en mediantid til bedring efter infusion af Abecma på 1,9 måneder. Af de 80 patienter med ikke ophørt trombocytopeni efter 1 måned, kom 71,3 % sig fra grad 3 eller 4 trombocytopeni med mediantiden til bedring på 2,2 måneder. Se pkt. 4.4 for vejledning om monitorering og behandling.

#### *Hypogammaglobulinæmi*

Hypogammaglobulinæmi blev rapporteret hos 19,6 % af patienter behandlet med Abecma i de samlede studier, mediantiden indtil indtræden var 100 dage (intervallet 15 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 blev 4,3 % af patienterne testet positive for anti-CAR-antistoffer før infusion og anti-CAR-antistoffer blev påvist hos 50,5 % 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 er begrænsede data vedrørende overdosering med Abecma.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Endnu ikke tildelt, ATC-kode: **Endnu ikke tildelt.**

## 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. Antigen-specifik aktivering af Abecma resulterer i CAR-positiv T-celleproliferation, cytokinsekretion og efterfølgende cytolytisk drab af celler der udtrykker BCMA.

## Klinisk virkning og sikkerhed

KarMMA var et åbent, enkeltarmet multicenter-studie, der evaluerede effekten og sikkerheden af Abecma hos voksne patienter med reciderende 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, allogent 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 (lymfodepleterende 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 lymfodepleterende kemoterapi var en 3-dages cyklus med cyclophosphamid (300 mg/m<sup>2</sup> i.v. infusion dagligt i 3 dage) og fludarabin (30 mg/m<sup>2</sup> i.v. infusion dagligt i 3 dage) startende 5 dage før den tilsigtede 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. Elleve andre patienter blev ikke behandlet med Abecma på grund af lægens beslutning (n = 3), patienttilbagetrækning (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 lymfodepletion, idet den sidste dosis blev administreret mindst 14 dage før påbegyndelse af lymfodepleterende 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<sup>6</sup> CAR-positive T-celler pr. infusion. Det tilladte dosisområde var 150 til 540 × 10<sup>6</sup> CAR-positive T-celler.

Tabel 4 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 4. Samlede CAR-positive T-celler doser med det tilsvarende dosisinterval af CAR-positive levedygtige T-celler (×10<sup>6</sup>)**

Måldosis baseret på samlede CAR-positive T-celler, inklusive både levedygtige og ikke-levedygtige celler (×10 <sup>6</sup> )	CAR-positive levedygtige T-celler (×10 <sup>6</sup> ) (min, max)
150	133 til 181
300	254 til 299
450	307 til 485



Tabel 5 opsummerer patient- og sygdomskaraktistika ved *baseline* for den inkluderede og behandlede population i studiet.

**Tabel 5. Demografiske/sygdomskaraktistika for studiepopulationen ved *baseline***

Karakteristika	Samlet antal inkluderede (N = 140)	Samlet antal behandlet (N = 128)
<b>Alder (år)</b>		
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)
<b>Køn, mænd, n (%)</b>	82 (58,6)	76 (59,4)
<b>Race, n (%)</b>		
Asiatisk	3 (2,1)	3 (2,3)
Sort	8 (5,7)	6 (4,7)
Hvid	113 (80,7)	103 (80,5)
<b>ECOG-funktionsstatus, n (%)</b>		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 <sup>a</sup>	3 (2,1)	3 (2,3)
<b>Patienter med ekstramedullær plasmacytom, n (%)</b>	52 (37,1)	50 (39,1)
<b>Tid siden oprindelig diagnose (år), median (min., maks.)</b>	6 (1,0;17,9)	6 (1,0;17,9)
<b>Tidligere stamcelletransplantation, n (%)</b>	131 (93,6)	120 (93,8)
<b>Baseline cytogenetisk høj risiko<sup>b,c</sup></b>	46 (32,9)	45 (35,2)
<b>Revideret ISS-stadie ved <i>baseline</i> (udledt)<sup>d</sup>, n (%)</b>		
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)
<b>Antal tidligere anti-myelomatose behandlinger<sup>e</sup>, median (min., maks.)</b>	6 (3, 17)	6 (3, 16)
<b>Triple refraktær<sup>f</sup>, n (%)</b>	117 (83,6)	108 (84,4)
<b>Kreatinin-clearance (ml/min), n (%)</b>		
< 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

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

- <sup>b</sup> *Baseline* cytogenetisk anormalitet var baseret på *baseline* cytogenetik fra centrallaboratoriet, hvis tilgængelig. Hvis centrallaboratoriet ikke var tilgængeligt eller ukendt, blev cytogenetik anvendt inden screening.
- <sup>c</sup> 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]).
- <sup>d</sup> Revideret ISS blev udledt ved hjælp af *baseline* ISS-stadie, cytogen anormalitet og serumlaktatdehydrogenase.
- <sup>e</sup> Induktion med eller uden hæmatopoietisk stamcelletransplantation og med eller uden vedligeholdelsesbehandling blev betraget som en enkelt behandling.
- <sup>f</sup> Triple-refraktær defineres som refraktær over for et immunmodulerende stof, 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).

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

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

**Tabel 6. Sammenfatning af effekt baseret på KarMMa-studiet**

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

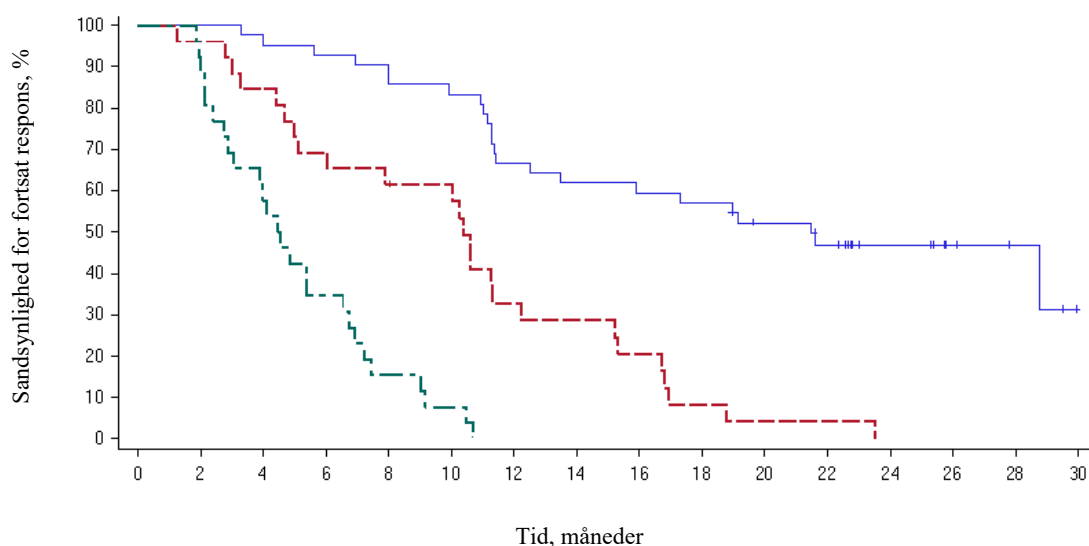
CAR = kimær antigenreceptor; KI = konfidensinterval; CR = komplet respons; MRD = minimal residual sygdom; NE = ikke estimabel; PR = partiel respons; sCR = stringent komplet respons; VGPR = meget godt partielt respons.

<sup>a</sup> Alle patienter, som fik leukaferese.

- <sup>b</sup>  $150 \times 10^6$  CAR-positive T-celledosen er ikke en del af det godkendte dosisinterval.  
<sup>c</sup> For "Total (Behandlet population" og "Inkluderet population"): Wald KI; for individuelle dosisniveauer: Clopper-Pearson eksakt KI.  
<sup>d</sup> 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.  
<sup>e</sup> Median og 95 % KI er baseret på Kaplan-Meier-tilgangen.  
 Bemærk: Måldosis er  $450 \times 10^6$  CAR-positive T-celler inden for et område på 150 til  $540 \times 10^6$  CAR-positive T-celler. Den  $150 \times 10^6$  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 1.

**Figur 1. Kaplan-Meier-kurve for responsvarighed baseret på gennemgang af uafhængig responskomité i henhold til IMWG-kriterier – efter bedste samlede respons (Abecma-behandlet population)**



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

--- CR eller bedre: Forsøgsperson: 42, Hændelse: 23, Median: 21,45 (95 % KI: 12,52; NE)

--- VGPR: Forsøgsperson: 26, Hændelse: 25, Median: 10,38 (95 % KI: 5,09; 12,22)

--- PR: Forsøgsperson: 26, Hændelse: 26, Median: 4,50 (95 % KI: 2,86; 6,54)

KI= konfidensinterval,  $10^6$  CAR-positive T-celledoser, som ikke er en del af det godkendte dosisinterval, er inkluderet i figur 1.

## Særlige populationer

### Ældre

I det kliniske studie med Abecma var 48 (34,3 %) patienter i KarMMA-studiet 65 år eller ældre, og 5 (3,6 %) var 75 år eller ældre (se Tabel 5). 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 givet afkald på forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Abecma i alle undergrupper af den pædiatriske population i behandlingen af modne B-celle neoplasmaer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt i henhold til en såkaldt 'ordning med betinget godkendelse'. Dette betyder, at der afventes yderligere dokumentation for dette lægemiddel.

Det Europæiske Lægemiddelagentur gennemgår nye oplysninger om dette lægemiddel mindst hvert år, og produktresuméet opdateres efter behov.

## 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 objektivi tumorespons (partielt respons eller bedre). De gennemsnitlige  $C_{\max}$ -niveauer hos respondende patienter ( $N = 93$ ) var ca. 4,5 gange højere sammenlignet med de tilsvarende niveauer hos ikke-respondende patienter ( $N = 34$ ). Median  $AUC_{0-28 \text{ dage}}$  hos responderende patienter ( $N = 93$ ) var cirka 5,5 gange højere end hos ikke-respondende patienter ( $N = 32$ ).

### Særlige populationer

#### *Nedsat nyre- og leverfunktion*

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

#### *Virkningsforbundet med alder, vægt, køn eller race*

Alder (interval: 33 til 78 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 præferentiell 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 Hjælpstoffer

CryoStor CS10  
Natriumchlorid  
Natriumgluconat  
Natriumacetat trihydrat  
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

Abecma er stabilt i 1 år ved opbevaring i dampfasen af flydende nitrogen ( $\leq -130$  °C).

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

Opbevares og transporteres nedfrosset i dampfasen for flydende nitrogen ( $\leq -130$  °C) og skal forblive frosset, indtil patienten er klar til behandling for at sikre, at levedygtige levende autologe celler er tilgængelige ved patientadministration.

For opbevaringsforhold efter optøning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

Hver kryopræservingpose 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 tages før håndtering eller administration af lægemidlet

Abecma skal transporteres i lukkede, brudtætte og lækagesikre beholdere på sygehuset.

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Sundhedspersoner, som håndterer Abecma, skal tage relevante forholdsregler (bære handsker og briller) ved håndteringen af produktet for at undgå potentiel overførsel af smitsomme sygdomme.

### Forberedelse 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 menneskelig 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 klumper af cellemateriale. Hvis der stadig er synlige celleklumper, blandes posens indhold fortsat forsigtigt. Små klumper af cellemateriale skal opløses ved forsigtig, manuel blanding. Abecma må ikke vaskes, centrifugeres og/eller resuspenderes i nye medier inden infusion.

### Abecma administration

- Klargør infusionssættets slange med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning inden infusion.
- 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 med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til injektion ved samme infusionshastighed for at sikre, at alt produkt administreres.
- Følg samme procedure for alle efterfølgende infusionsposer til den identificerede patient.

### Forsigtighedsregler, der skal tages ved bortskaffelse af lægemidlet

Ubrugt lægemiddel og alt materiale, der har været i kontakt med Abecma (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt smitsomt affald i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering af materiale af menneskelig oprindelse.

### Utilsigtet eksponering

I tilfælde af utilsigtet eksponering skal lokale retningslinjer for håndtering af materiale af menneskelig oprindelse følges. Arbejdsflader og materialer, der potentielt har været i kontakt med Abecma, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.

## **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

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://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**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**



**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

**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>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

**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 risikostyringsystemet 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 risikomining) 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. Sygehuset 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 sygehuset.
- 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
- behandling af CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger
- tilstrækkelig overvågning af CRS og alvorlige neurologiske reaktioner
- udlevering af alle relevante informationer til patienter:
- sikre øjeblikkelig adgang til én dosis tocilizumab pr. patient på centret før infusion af Abecma. Sygehuset 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 sygehuset.
- kontaktoplysninger for tumorprøvetestning efter udvikling af en sekundær malignitet af T-celleoprindelse.
- levere oplysninger om den langsigtede sikkerhed og effekt fra opfølgingsundersøgelsen og vigtigheden af at bidrage til en sådan undersøgelse
- 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 4 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:

<b>Beskrivelse</b>	<b>Tidsfrist</b>
For yderligere at karakterisere den langsigtede effekt og sikkerhed af Abecma hos voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, der har modtaget mindst tre 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 en prospektiv undersøgelse baseret på data fra et register i henhold til en aftalt protokol.	Interimsrapporter skal indsendes i overensstemmelse med RMP.  Endelig rapport: 1. kvartal 2024

**E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

<b>Beskrivelse</b>	<b>Tidsfrist</b>
For at bekræfte effektiviteten og sikkerheden af Abecma hos voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som har modtaget mindst tre tidligere behandlinger, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af fase 3 studiet KarMMa-3 (MM-003), der sammenligner effekten og sikkerheden af Abecma vs. standardregimer hos forsøgspersoner med recidiverende og refraktær myelomatose.	Januar 2024

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

## MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

### YDRE BEHOLDER (KASSETTE)

#### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Abecma 260 -  $500 \times 10^6$  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 -  $500 \times 10^6$  CAR+ levedygtige T-celler.

#### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: CryoStor CS10, 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.

STOP bekræft patient-id.

#### 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 ( $\leq -130$  °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 genetisk modificerede humane blodlegemer.  
Ubrugt medicin eller affald skal bortskaffes i overensstemmelse med de lokale retningslinjer for håndtering af affald af materiale af menneskelig oprindelse

**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:

AphID/DIN:

JOIN:

Lot:

Pose ID:

**14. GENEREL KLASSEKATION 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 -  $500 \times 10^6$  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 -  $500 \times 10^6$  CAR+ levedygtige T-celler

#### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: CryoStor CS10, 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 ( $\leq -130$  °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 genetisk modificerede humane blodlegemer.  
Ubrugt medicin eller affald skal bortskaffes i overensstemmelse med de lokale retningslinjer for håndtering af affald af materiale af menneskelig oprindelse

**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**

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

**14. GENEREL KLASSEKATION 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 I UDGIVELSEN FOR INFUSIONSCERTIFIKAT (RFIC) INKLUDERET MED HVER FORSENDELSE TIL ÉN PATIENT**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Abecma 260 -  $500 \times 10^6$  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. INDHOLD I VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL ENHEDER OG DOSERING AF LÆGEMIDLET**

Pose-ID til administration	Faktisk fyldvolumen (mL)*	Antallet af CAR + levedygtige T-celler pr. pose
Pose-ID:		
Pose-ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Pose-ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Pose-ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Pose-ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Pose-ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Pose-ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Pose-ID: <input type="checkbox"/> 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 HAV DET TILGÆNGELIGT, NÅR DER FORBEREDES TIL ADMINISTRATION AF ABECMA.

Udelukkende til autolog anvendelse.

**6. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Ikke relevant.

**7. UDLØBSDATO OG ANDRE BATCH SPECIFIKKE INFORMATIONER**

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 genetisk modificerede humane blodlegemer.  
Ubrugt medicin eller affald skal bortskaffes i overensstemmelse med de lokale retningslinjer for håndtering af affald af materiale af menneskelig oprindelse

**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 × 10<sup>6</sup> 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 tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil give dig et patientkort. Læs det omhyggeligt og følg instruktionerne på det.
- Vis altid patientkortet til lægen eller sygeplejersken ved konsultationer, eller hvis du indlægges på hospitalet.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### Oversigt over indlægssedlen

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

#### 1. Virkning og anvendelse

##### Hvad Abecma er

Abecma er en type medicin, der kaldes en “genetisk modificeret cellebehandling”. Det aktive stof i medicinen er idecabtagene 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 får 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 lymfodepleterende kemoterapi, som bruges til at forberede din krop til Abecma-behandling.

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

### **Før du får Abecma, skal du fortælle det til lægen, 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 væggtab.
- 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.

## **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 4 uger. 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 anden medicin sammen med Abecma**

Fortæl altid lægen eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin, inklusiv håndkøbsmedicin.

## **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 lymfodepleterende 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 8 uger efter behandlingen eller indtil din læge fortæller dig, at du fuldstændig er kommet dig. Abecma kan gøre dig søvning, forårsage forvirring eller anfald (krampeanfald).

### **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 maximale 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.

### **Du vil få anden medicin 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 medicinetiketterne svarer til dine oplysninger.
- Abecma gives som et infusionsdrop gennem en slange ind i en vene.

### **Efter indgivelse af Abecma**

- Bliv tæt på det sygehus, hvor du fik Abecma i mindst 4 uger.
- Du kan blive overvåget dagligt på sygehuset i mindst 10 dage, 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 springer en aftale over**

Ring til din læge eller sygehuset så hurtigt som muligt for at oprette en ny aftale.

## 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:

- feber, kulderystelser, åndedrætsbesvær, svimmelhed eller ørthed, kvalme, hovedpine, hurtig puls, lavt blodtryk eller træthed - disse kan være symptomer på cytokinfrigivelsessyndrom eller CRS, en seriøs og potentiel dødelig tilstand.
- forvirring, besvær med hukommelsen, 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), rysten eller svaghed med tab af bevægelse på den ene side af kroppen.
- 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.

Fortæl det straks til din læge, 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
- 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 leverenzzymer (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
- søvnbesvær
- muskelsmerter
- unormale kropsbevægelser eller manglende koordination
- ujævn eller uregelmæssig hjerterytme
- væske i lungerne

- lavt iltniveau i blodet, hvilket kan forårsage åndenød, forvirring eller døsigthed.

### **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**

### **Følgende oplysninger er kun henvendt til læger.**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

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

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

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede humane blodlegemer. Lokale retningslinjer for håndtering af affald af materiale af menneskelig oprindelse skal følges for ubrugt medicin eller affald.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Abecma indeholder:**

- Aktivt stof: idcabtagen vicleucel. Hver Abecma-infusionspose indeholder idcabtagene 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  $500 \times 10^6$  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 DMSO".

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Abecma er en farveløs infusionsvæske, celledispersion, der leveres i en eller flere infusionsposer, der er pakket individuelt 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

## Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om Abecma, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

## Andre informationskilder

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

---

## Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersoner:

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

### *Forholdsregler, der skal tages inden håndtering eller administration af lægemidlet*

- Abecma skal transporteres i lukkede, brudtætte, lækagesikre beholdere på sygehuset.
- Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Sundhedspersoner, som håndterer Abecma, skal tage relevante forholdsregler (bære handsker og briller) ved håndteringen af produktet for at undgå potentiel overførsel af smitsomme sygdomme.

### *Forberedelse 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 menneskelig 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 klumper af cellemateriale. Hvis der stadig er synlige celleklumper, blandes posens indhold fortsat forsigtigt. Små klumper af cellemateriale skal opløses ved forsigtig, manuel blanding. Abecma må ikke vaskes, centrifugeres og/eller resuspenderes i nye medier inden infusion.

### *Administration af Abecma*

- 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 restitutionperioden. I det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, der er opført i Det Europæiske Lægemiddelagents oversigt over

forsyningsvanskeligheder, skal det sikres at passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS, i stedet for tocilizumab, er tilgængelig på sygehuset.

- Der kan anvendes central veneadgang til infusion af Abecma, og det anbefales til patienter med dårlig perifer adgang.
- Det skal sikres, at patientens identitet svarer til patientidentifikatorerne på Abecma-infusionsposen.
- Klargør infusionssættets slange med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning inden infusion.
- 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 med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning ved samme infusionshastighed for at sikre, at alt produkt administreres.
- Følg samme procedure for alle efterfølgende infusionsposer til den identificerede patient.

#### *Bortskaffelse af Abecma*

- Ubrugt lægemiddel og alt materiale, der har været i kontakt med Abecma (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt smitsomt affald i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering af materiale af menneskelig oprindelse.

#### *Utilsigtet eksponering*

- I tilfælde af utilsigtet eksponering skal lokale retningslinjer for håndtering af materiale af menneskelig oprindelse følges. Arbejdsflader og materialer, der potentielt har været i kontakt med Abecma, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.