

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abecma 260–500 x 10⁶ solua infuusionesteessä, dispersio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Abecma (idekabtageenivikleuseeli) on geenimuunneltu autologinen immuunihoito. Se koostuu ihmisen T-soluista, jotka on transduktoitu B-solujen maturaatioantigeenia tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodaavan lentivirusvektorin (LVV) avulla.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Yhdessä potilaskohtaisessa Abecma-infuusiopussissa on eräkohtainen pitoisuus idekabtageenivikleuseelisoludispersiota. Soludispersio koostuu autologisista T-soluista, jotka on geneettisesti muunneltu ilmentämään kimeeristä anti-BCMA-antigeenireseptoria (CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut). Lopputuote on pakattu yhteen tai useampaan infuusiopussiin, jotka sisältävät dispersiota, jossa on 260–500 x 10⁶ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua.

Yksi infuusiopussi sisältää 10–30 ml, 30–70 ml tai 55–100 ml dispersiota infuusiota varten.

Solukoostumus ja lopullinen solumäärä vaihtelevat yksittäisten potilaiden erien välillä. T-solujen lisäksi mukana saattaa olla luonnollisia tappajasoluja (NK-soluja). Kvantitatiiviset tiedot CAR-positiivisten elinkykyisten T-solujen määrästä pussia kohden annetaan RfIC-sertifikaatissa (release for infusion certificate), joka sijaitsee tuotteen kuljettamiseen käytettävän kuivahöyrykuljettimen kannen sisäpuolella.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 5-prosenttista dimetyylisulfoksidia (DMSO), korkeintaan 752 mg natriumia ja korkeintaan 274 mg kaliumia per annos.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, dispersio.

Väritön dispersio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Abecma on tarkoitettu aikuispotilaille uusiutuneen ja refraktaarisen multippelin myelooman hoitoon, kun potilas on saanut vähintään kolmea edeltävää hoitoa, jotka ovat sisältäneet immunomodulaatiivista ainetta, proteasomin estäjää ja anti-CD38-vasta-ainetta ja kun potilaan sairaus on edennyt viimeisimmän hoidon aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

Abecma on annettava kvalifioidussa hoitokeskuksessa.

Abecma-hoito on aloitettava hematologisten syöpien hoitoon perehtyneen ja Abecma-valmisteen antamiseen ja valmisteella hoitamiseen koulutetun terveydenhoitoalan ammattilaisen ohjauksessa ja valvonnassa.

Ennen Abecma-infuusion antamista ainakin yksi annos tosilitsumabia ja ensiapuvälineet on oltava saatavilla sytokiinioireyhtymän (cytokine release syndrome, CRS) varalta. Hoitokeskuksella on oltava käytettävissään tosilitsumabin lisäannos 8 tunnin sisällä edellisen annoksen antamisesta. Jos tosilitsumabia ei poikkeustapauksessa ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön takia, jokin muu sopiva vaihtoehto sytokiinioireyhtymän hoitamiseksi on oltava saatavilla tosilitsumabin sijaan ennen infuusion antamista.

Annostus

Abecma on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön (ks. kohta 4.4). Abecman valmistus ja toimitus vie yleensä noin 4–5 viikkoa.

Hoito koostuu yhdestä infuusioannoksesta, joka sisältää CAR-positiivisten elinkykyisten T-solujen dispersiota yhdessä tai useammassa infuusiopussissa. Tavoiteannos on 420×10^6 CAR-positiivista elinkykyistä T-solua vaihteluvälillä $260\text{--}500 \times 10^6$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua. Annokseen liittyviä lisätietoja saa mukana tulevasta RfIC-sertifikaatista (release for infusion certificate).

Esihoito (lymfosyyttejä poistava solunsalpaajahoito)

Lymfosyyttejä poistavaa (nk. lymfodepletiivistä) solunsalpaajahoitoa, jonka muodostavat laskimoon infusoitavat syklofosfamidi 300 mg/m^2 ja fludarabiini 30 mg/m^2 , on annettava kolmen vuorokauden ajan. Katso syklofosfamidin ja fludarabiinin valmisteyhteenvedoista lisää tietoa niiden käytöstä potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Abecma on annettava 2 vuorokautta lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen, enintään 9 vuorokauden kuluessa. Abecma-valmisteen saatavuus on varmistettava ennen lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon aloittamista. Jos lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon päättymisen ja infuusion välinen aika on pidempi kuin 4 viikkoa, potilaalle on annettava uudestaan lymfosyyttejä poistava solunsalpaajahoito ennen Abecma-infusiota.

Esilääkitys

Infuusioreaktion riskin minimoimiseksi potilaalle tulisi antaa esilääkityksenä parasetamolia ($500\text{--}1000 \text{ mg}$ suun kautta) ja difenhydramiinia ($12,5 \text{ mg}$ laskimoon tai $25\text{--}50 \text{ mg}$ suun kautta) tai jotain toista H_1 -antihistamiinia noin $30\text{--}60$ minuuttia ennen Abecma-infusiota.

Systeemisten kortikosteroidien profylaktista käyttöä tulisi välttää, sillä ne saattavat häiritä Abecma-valmisteen aktiivisuutta. Kortikosteroidien hoitoannoksia tulisi välttää 72 tunnin ajan ennen lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon aloittamista ja Abecma-infuusion jälkeen paitsi jouduttaessa hoitamaan sytokiinioireyhtymää, neurologista toksisuutta ja muita hengenvaarallisia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Kliininen arviointi ennen infusiota

Abecma-hoitoa on viivytettävä joissakin riskipotilaiden ryhmissä (ks. kohta 4.4).

Infuusion jälkeinen seuranta

- Potilaiden vointia on tarkkailtava infusiota seuraavien ensimmäisten 10 vuorokauden ajan kvalifioidussa hoitokeskuksessa sytokiinioireyhtymän, neurologisten tapahtumien ja muiden toksisuuksien merkkien ja oireiden varalta.

- Infuusiota seuraavien ensimmäisten 10 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinnan mukaan.
- Potilasta on neuvottava pysyttelemään kvalifoidun hoitokeskuksen läheisyydessä (korkeintaan 2 tunnin matkan päässä) vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on ihmisen immuunikatoviruksen (HIV), hepatiitti B -viruksen (HBV) tai hepatiitti C -viruksen (HCV) aiheuttama infektio

Kliinistä kokemusta CAR-T-soluhoidoista ei ole potilaista, joilla on aktiivinen HIV-, HBV- tai HCV-infektio. Ennen kuin soluja kerätään valmistusta varten, on tehtävä seulontatestit HBV:n, aktiivisen HIV:n ja aktiivisen HCV:n varalta. Leukafereesimateriaalia potilailta, joilla on aktiivinen HIV- tai aktiivinen HCV-infektio, ei hyväksytä Abecma-valmisteen valmistamiseen (katso kohta 4.4.).

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen yli 65-vuotiaille potilaille ei ole tarpeen (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat

Abecma-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Abecma on tarkoitettu vain laskimonsisäiseen käyttöön.

Antaminen

- Leukosyyttejä poistavaa suodatinta EI SAA käyttää.
- Varmista, että tosilitsumabia tai muuta sopivaa vaihtoehtoa, jos tosilitsumabia ei poikkeustapauksessa ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön takia, ja ensiapuvälineet ovat saatavilla ennen infuusion antamista ja toipumisjakson ajan.
- Keskuslaskimoyhteyttä voidaan käyttää Abecma-infuusiossa, ja sitä suositellaan potilaille, joiden perifeerisiin suoniin on huono pääsy.
- Varmista, että potilaan henkilöllisyys vastaa Abecma-infuusiopussin potilastunnisteita.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon, annosta, vahingossa tapahtuvasta altistumisesta sekä hävittämisestä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon vasta-aiheet on otettava huomioon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Edistyneiden solupohjaisten lääkehoitojen jäljitettävyysvaatimuksia on noudatettava. Jäljitettävyden varmistamiseksi valmisteen nimi, eränumero ja hoidettavan potilaan nimi on säilytettävä 30 vuoden ajan valmisteen viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Syyt hoidon siirtämiseen

Abecma-hoitoon liittyvien riskien vuoksi infuusiota on siirrettävä enintään seitsemän vuorokautta, jos potilaalla on jokin seuraavista tiloista:

- vakavia, selvittämättömiä haittatapahtumia (etenkin keuhkoihin tai sydämeen liittyvät tapahtumat tai matala verenpaine), mukaan lukien aiemmista solunsalpaajahoidoista johtuvia haittatapahtumia
- aktiivinen infektio tai tulehdustila (mukaan lukien pneumoniitti, myokardiitti tai hepatiitti)
- aktiivinen käänteishyljintäsairaus (GVHD).

Autologinen käyttö

Abecma on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön, eikä valmistetta saa missään tapauksessa antaa muille potilaille. Ennen infuusiota on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Abecma-infusiopussissa, kotelossa ja RfIC-sertifikaatissa (release for infusion certificate) olevia potilastunnisteita. Abecma-valmistetta ei saa antaa, jos potilaskohtaisen etiketin tiedot eivät vastaa sen potilaan tietoja, jolle hoito on tarkoitus antaa.

Samanaikainen sairaus

Potilaat, joilla on aktiivinen keskushermostoon liittyvä häiriö tai riittämätön munuaisten, maksan, keuhkojen tai sydämen toiminta, ovat todennäköisesti alttiimpia jäljempänä kuvatuille haittavaikutuksille ja heitä on seurattava erityisen tarkasti.

Keskushermoston patologia

Abecma-valmisteen käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on keskushermostoon levinnyt myelooma tai muita aiemmin diagnosoituja, kliinisesti merkittäviä keskushermoston patologisia tiloja.

Aiempi allogeenisten kantasolujen siirto

Mahdollisen käänteishyljinnän pahentumisen vuoksi Abecma-valmisteen käyttöä ei suositella 4 kuukauteen allogeenisen kantasolujen siirron jälkeen. Leukaferesi Abecma-valmisteen valmistamista varten on suoritettava vähintään 12 viikkoa allogeenisen kantasolusiirron jälkeen.

Aiempi anti-BCMA-hoito

Abecma-valmisteen käytöstä potilaille, jotka ovat saaneet aiempaa BCMA:han kohdennettua hoitoa, on vain vähän kokemusta.

Potilaan uudelleenhoitosta toisella Abecma-annoksella on vain vähän kokemusta. Vaste saatiin harvoin uudelleenhoiton jälkeen, ja vasteet kestivät lyhyemmän aikaa kuin alkuperäisen hoidon vasteet. Lisäksi uudelleenhoitetuilla potilailla havaittiin kuolemaan johtaneita seurauksia.

Sytokiinioireyhtymä (CRS; cytokine release syndrome)

Sytokiinioireyhtymää, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tai hengenvaarallisia reaktioita, esiintyi Abecma-infusion jälkeen. Lähes kaikilla potilailla ilmeni jonkinasteista sytokiinioireyhtymää. Mediaaniaika sytokiinioireyhtymän alkamiselle oli 1 vuorokausi (vaihteluväli: 1–12 vuorokautta) (ks. kohta 4.8).

Sytokiinioireyhtymän seuranta ja hoito

Sytokiinioireyhtymä tunnistetaan kliinisten löydösten perusteella. Potilaat on arvioitava ja heitä on hoidettava muiden kuumeen, hypoksian ja hypotension aiheuttajien varalta. Hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin / makrofagiaktivaatio-oireyhtymän (HLH/MAS) löydöksiin on raportoitu liittyvän sytokiinioireyhtymää, ja oireyhtymien fysiologia saattaa olla päällekkäistä. MAS voi olla

hengenvaarallinen sairaus. Siksi potilaita on seurattava tarkasti MAS-oireiden varalta. MAS:n hoidossa on käytettävä hoitolaitoksen hoito-ohjeistusta.

Ennen Abecma-infuusion antamista hoitokeskuksessa on oltava saatavilla ainakin yksi annos tosilitsumabia potilasta kohden. Hoitokeskuksella on oltava käytettävissään tosilitsumabin lisäannos 8 tunnin sisällä edellisen annoksen antamisesta. Jos tosilitsumabia ei poikkeustapauksessa ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön takia, hoitokeskuksella on oltava saatavilla jokin muu sopiva vaihtoehto sytokiinioireyhtymän hoitamiseksi tosilitsumabin sijaan. Potilaiden vointia on tarkkailtava Abecma-infuusiota seuraavien ensimmäisten 10 vuorokauden ajan kvalifioidussa hoitokeskuksessa sytokiinioireyhtymän merkkien ja oireiden varalta. Infuusiota seuraavien ensimmäisten 10 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinnan mukaan. Potilaita on neuvottava pysyttelemään kvalifioidun hoitokeskuksen läheisyydessä (korkeintaan 2 tunnin matkan päässä) vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen ja hakeutumaan aina välittömästi lääkäriin, jos heillä ilmenee sytokiinioireyhtymän merkkejä tai oireita.

Jo ensimmäisten sytokiinioireyhtymän merkkien ilmetessä on aloitettava tukihoido sekä tosilitsumabin tai tosilitsumabin ja kortikosteroidien käyttö taulukon 1 mukaisesti. Abecma voi jatkaa monistumista ja pysyä elimistössä tosilitsumabin ja kortikosteroidien antamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Potilaiden, joilla on sytokiinioireyhtymä, sydämen ja elinten toimintaa on seurattava tarkoin, kunnes oireet häviävät. Kun kyseessä on vaikea tai hengenvaarallinen sytokiinioireyhtymä, tehohoitotason tarkkailua ja tukihoidoja on harkittava.

Jos epäillään sytokiinioireyhtymän kanssa samanaikaista neurologista toksisuutta, sitä on hoidettava taulukon 2 suositusten mukaisesti, ja taulukkojen 1 ja 2 hoitosuosituksista aggressiivisemmat hoidot on otettava käyttöön.

Aikaisemmin aloitettavaa eskalaatiota (eli korkeampi kortikosteroidiannos, vaihtoehtoiset sytokiinivasta-ainevalmisteet, anti-T-soluhoidot) suositellaan potilaille, joilla havaitaan 72 tunnin sisällä Abecma-infuusiosta hoitoon reagoimaton sytokiinioireyhtymä, joka ilmenee jatkuvana kuumeena, pääte-elintoksisuutena (esim. hypoksia, hypotensio) ja/tai HLH/MAS:na, jonka vaikeusaste ei lieviy 12 tunnin kuluessa ensilinjan interventtiosta.

Taulukko 1 Sytokiinioireyhtymän vaikeusasteen määrittäminen ja hoito-ohjeet

Sytokiinioireyhtymän vaikeusaste ^a	Tosilitsumabi	Kortikosteroidit
Aste 1 Oireet edellyttävät vain oireenmukaista hoitoa (esim. kuume, pahoinvointi, uupumus, päänsärky, lihassärky, huonovointisuus).	Jos oireilu alkaa vähintään 72 tunnin kuluttua infuusiosta, hoidetaan oireenmukaisesti. Jos oireilu alkaa korkeintaan 72 tunnin kuluttua infuusiosta, eivätkä oireet ole kontrolloitavissa pelkällä tukihoidolla, on harkittava 8 mg/kg -tosilitsumabiannoksen antamista 1 tunnin aikana laskimoon (annos korkeintaan 800 mg).	—
Aste 2 Oireet edellyttävät kohtalaisia hoitotoimenpiteitä, joilla saadaan vaste. Hapentarve alle 40 % (FiO ₂)	Annetaan tosilitsumabia 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin aikana (annos korkeintaan 800 mg).	Harkitaan 10 mg:n deksametasoniannoksen antamista laskimoon 12–24 tunnin välein.

Sytokiinioireyhtymän vaikeusaste^a	Tosilitsumabi	Kortikosteroidit
tai hypotensio, joka reagoi nestehoitoon tai hoitoon yhdellä pieniannoksisella vasopressorilla, tai vaikeusasteen 2 elintoksisuus.		
Aste 3 Oireet edellyttävät aggressiivisia hoitotoimenpiteitä, joilla saadaan vaste. Kuume, hapentarve vähintään 40 % (FiO ₂) tai hypotensio, joka edellyttää hoitoa suuriannoksisella vasopressorilla tai useilla vasopressoreilla, tai vaikeusasteen 3 elintoksisuus tai vaikeusasteen 4 transaminaasipitoisuuksien suureneminen.	Annetaan tosilitsumabia 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin aikana (annos korkeintaan 800 mg).	Annetaan deksametasonia (esim. 10 mg laskimoon 12 tunnin välein).
Asteet 2 ja 3 Jos paranemista ei havaita 24 tunnin kuluessa tai jos sytokiinioireyhtymä etenee nopeasti, toistetaan tosilitsumabi ja korotetaan deksametasonin annosta ja antokertoja (20 mg laskimoon 6–12 tunnin välein). Jos paranemista ei havaita 24 tunnin kuluessa tai jos sytokiinioireyhtymä etenee nopeasti, vaihdetaan metyyliiprednisoloniin, jota annetaan ensin 2 mg/kg, sitten 2 mg/kg jaettuna neljään annokseen vuorokaudessa. Jos steroidihoito aloitetaan, steroidien antamista jatketaan ainakin 3 annoksen ajan ja anto lopetetaan asteittain korkeintaan 7 vuorokauden kuluessa. Kahden tosilitsumabiannoksen jälkeen harkitaan vaihtoehtoisen sytokiinivasta-aineen antamista. Tosilitsumabia saa antaa korkeintaan 3 annosta 24 tunnin kuluessa tai yhteensä enintään 4 annosta.		
Aste 4 Hengenvaaralliset oireet. Edellyttää hengityslaitteen käyttöä tai jatkuvaa venovenoosista hemodialyysiä (CVVHD); tai vaikeusasteen 4 elintoksisuus (transaminaasipitoisuuksien suurenemista lukuun ottamatta).	Annetaan tosilitsumabia 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin aikana (annos korkeintaan 800 mg).	Annetaan deksametasonia 20 mg laskimoon 6 tunnin välein.
Aste 4 Kahden tosilitsumabiannoksen jälkeen harkitaan vaihtoehtoisen sytokiinivasta-aineen antamista. Tosilitsumabia saa antaa korkeintaan 3 annosta 24 tunnin kuluessa tai yhteensä enintään 4 annosta. Jos paranemista ei havaita 24 tunnin kuluessa, harkitaan metyyliiprednisolonin antamista (1–2 g, toistetaan tarvittaessa 24 tunnin välein; lopetetaan asteittain kliinisen tarpeen mukaisesti) tai anti-T-soluhoidoja, kuten syklofosfamidia 1,5 g/m ² tai muita anti-T-soluhoidoja.		

^a Lee et al, 2014.

Neurologiset haittavaikutukset

Neurologista toksisuutta, kuten mahdollisesti vakavaa tai hengenvaarallista afasiaa ja enkefalopatiaa, havaittiin Abecma-hoidon jälkeen. Mediaaniaika ensimmäisen neurotoksisen tapahtuman alkamiselle oli 2 vuorokautta (vaihteluväli: 1–10 vuorokautta). Neurologista toksisuutta voi ilmetä samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa, sytokiinioireyhtymän mentyä ohi tai ilman sytokiinioireyhtymää (ks. kohta 4.8).

Neurologisten toksisuuksien seuranta ja hoito

Potilaiden vointia on tarkkailtava Abecma-infuusiota seuraavien ensimmäisten 10 vuorokauden ajan kvalifioidussa hoitokeskuksessa neurologisen toksisuuden merkkien ja oireiden varalta. Infuusiota seuraavien ensimmäisten 10 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinnan mukaan. Potilaita on neuvottava pysyttelemään kvalifioidun hoitokeskuksen läheisyydessä (korkeintaan 2 tunnin matkan päässä) vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen ja hakeutumaan aina välittömästi lääkäriin, jos heillä ilmenee neurologisen toksisuuden merkkejä tai oireita.

Jos neurologista toksisuutta epäillään, se on hoidettava taulukon 2 suositusten mukaisesti. Muut neurologisten oireiden syyt on suljettava pois. Tehohoitoa täydentävää hoitoa on annettava vakavia tai hengenvaarallisia neurologisia toksisuuksia hoidettaessa.

Jos epäillään neurologisen toksisuusreaktion kanssa samanaikaista sytokiinioireyhtymää, sitä on hoidettava taulukon 1 suositusten mukaisesti, ja taulukkojen 1 ja 2 hoitosuosituksista aggressiivisemmat on otettava käyttöön näiden kahden reaktion hoitamiseksi.

Taulukko 2 Neurologisen toksisuuden vaikeusasteen määrittäminen ja hoito-ohjeet

Neurologisen toksisuuden vaikeusaste^a	Kortikosteroidit ja epilepsialäkkeet
Aste 1 Lievä tai oireeton	Aloitetaan väsyttämättömien epilepsialäkkeiden (kuten levetirasetaamin) käyttö kohtausten ennaltaehkäisemiseksi. Jos infuusiosta on kulunut vähintään 72 tuntia, potilasta tarkkaillaan. Jos infuusiosta on kulunut alle 72 tuntia eivätkä oireet ole kontrolloitavissa pelkällä tukihoidolla, on harkittava deksametasonin (10 mg laskimoon) antamista 12–24 tunnin välein 2–3 vuorokauden ajan.
Aste 2 Kohtalainen	Aloitetaan väsyttämättömien epilepsialäkkeiden (kuten levetirasetaamin) käyttö kohtausten ennaltaehkäisemiseksi. Aloitetaan deksametasonin (10 mg laskimoon) antaminen 12 tunnin välein 2–3 vuorokauden ajan tai pidempään, jos oireet jatkuvat. Harkittava steroidien lopettamista asteittain, jos steroidialtistusta on kestänyt pidempään kuin 3 vuorokautta. Steroideja ei suositella asteen 2 päänsärkyjen hoitoon, jos muita oireita ei ilmene. Jos paranemista ei tapahdu 24 tunnin kuluessa tai jos neurologinen toksisuus pahenee, lisätään deksametasonin annosta ja/tai antokertoja. Enimmäismääränä on 20 mg laskimoon 6 tunnin välein.
Aste 3 Vakava tai kliinisesti merkittävä, mutta ei välittömästi hengenvaarallinen; sairaalahoito tai	Aloitetaan väsyttämättömien epilepsialäkkeiden (kuten levetirasetaamin) käyttö kohtausten ennaltaehkäisemiseksi. Annetaan deksametasonia 10–20 mg laskimoon 8–12 tunnin välein. Steroideja ei suositella asteen 3 päänsärkyjen hoitoon, jos muita oireita ei ilmene. Jos paranemista ei tapahdu 24 tunnin kuluessa tai jos neurologinen toksisuus

Neurologisen toksisuuden vaikeusaste ^a	Kortikosteroidit ja epilepsialäkkeet
pitkittyminen; invalidisoiva	pahenee, siirrytään antamaan metyyliprednisolonia (2 mg/kg latausannos, jota seuraa 2 mg/kg jaettuna neljään annokseen vuorokaudessa; lopetetaan asteittain 7 vuorokauden kuluessa). Jos epäillään aivoedeemaa, on harkittava hyperventilaatiota ja hyperosmolaarista hoitoa. Annetaan metyyliprednisolonia korkealla annoksella (1–2 g, toistetaan tarvittaessa 24 tunnin välein; lopetetaan asteittain kliinisen tarpeen mukaisesti) ja syklofosfamidia 1,5 g/m ² .
Aste 4 Hengenvaarallinen	Aloitetaan väsyttämättömien epilepsialäkkeiden (kuten levetirasetamin) käyttö kohtausten ennaltaehkäisemiseksi. Aloitetaan deksametasoni 20 mg:n annoksella laskimoon 6 tunnin välein. Jos paranemista ei havaita 24 tunnin kuluessa tai jos neurologinen toksisuus pahenee, siirrytään antamaan metyyliprednisolonia korkealla annoksella (1–2 g, toistetaan tarvittaessa 24 tunnin välein; lopetetaan asteittain kliinisen tarpeen mukaisesti). Harkittava syklofosfamidin (1,5 g/m ²) käyttöä. Jos epäillään aivoedeemaa, on harkittava hyperventilaatiota ja hyperosmolaarista hoitoa. Annetaan metyyliprednisolonia korkealla annoksella (1–2 g, toistetaan tarvittaessa 24 tunnin välein; lopetetaan asteittain kliinisen tarpeen mukaisesti) ja syklofosfamidia 1,5 g/m ² .

^a NCI CTCAE v.4 -kriteerit neurologisten toksisuuksien vaikeusasteen määrittämiseksi.

Pitkittyneet sytopeniat

Potilailla saattaa ilmetä pitkittyneitä sytopenioita useiden viikkojen ajan lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon ja Abecma-infuusion jälkeen (ks. kohta 4.8). Verenkuva on seurattava ennen Abecma-infuusiota ja sen jälkeen. Sytopenioita on hoidettava hoitolaitoksen hoito-ohjeistuksen mukaisesti myelooisella kasvutekijällä ja verensiirroilla.

Infektiot ja kuumeinen neutropenia

Abecma-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on aktiivisia infektioita tai tulehdussairauksia. Potilailla on havaittu vakavia, myös hengenvaarallisia tai kuolemaan johtaneita, infektioita Abecma-hoidon jälkeen (katso kohta 4.8.). Potilaita on tarkkailtava infektioiden merkkien ja oireiden varalta ennen Abecma-infuusiota ja sen jälkeen, ja infektiot on hoidettava asianmukaisesti. Profylaktisia, ennaltaehkäiseviä ja/tai terapeuttisia mikrobilääkkeitä annetaan hoitolaitoksen hoito-ohjeistuksen mukaisesti.

Kuumeista neutropeniaa havaittiin potilailla Abecma-infuusio jälkeen (ks. kohta 4.8), ja sitä saattaa ilmetä samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa. Jos potilaalla havaitaan kuumeista neutropeniaa, infektio on arvioitava ja hoidettava laajakirjoisilla antibiooteilla, nesteytyksellä ja muilla tukihoidoilla kliinisen kuvan edellyttämällä tavalla.

Virusten reaktivoituminen

Sytomegalovirusinfektioita (CMV-infektioita), jotka ovat johtaneet keuhkokuumeeseen ja kuolemaan, on havaittu Abecma-valmisteen antamisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Potilaiden CMV-infektioita on tarkkailtava ja hoidettava hoitosuosituksen mukaisesti.

HBV:n uudelleen aktivoitumista, joka joissain tapauksissa johtaa fulminanttiin hepatiittiin, maksan vajaatoimintaan ja kuolemaan, saattaa esiintyä plasmasoluja vastaan kohdistettuja lääkevalmisteita käytettäessä (ks. kohta 4.8).

CMV, HBV, aktiivinen HIV ja aktiivinen HCV on seulottava ennen solujen keräämistä Abecma-valmisteen valmistusta varten (ks. kohta 4.2).

Hypogammaglobulinemia

Abecma-hoitoa saaneilla potilailla voi esiintyä plasmaselujen aplasiaa ja hypogammaglobulinemiaa (ks. kohta 4.8). Immunoglobuliinipitoisuuksia on tarkkailtava Abecma-hoidon jälkeen ja hoidettava hoitolaitoksen hoito-ohjeistuksen mukaisesti, mukaan lukien infektiota ehkäisevillä varotoimilla, antibiootti- ja antiviraaliprofylaksialla sekä immunoglobuliinikorvaushoidolla.

Sekundaariset maligniteetit

Abecma-hoitoa saaneille potilaille saattaa kehittyä sekundaarisia syöpiä. Potilaita on seurattava elinikäisesti sekundaaristen syöpien varalta. Jos potilaalla ilmenee T-soluperäinen sekundaarinen syöpä, on otettava yhteyttä yritykseen, jolta saa ohjeet potilasnäytteiden keräämiseen testausta varten.

Yliherkkyysoireet

Allergisia reaktioita saattaa ilmetä Abecma-infuusion yhteydessä. Vakavat yliherkkyysoireet, kuten anafylaksia, saattavat johtua Abecma-valmisteen sisältämästä dimetyylisulfoksidi (DMSO) -apuaaineesta. Potilaita, jotka eivät ole altistuneet DMSO:lle aikaisemmin, on tarkkailtava tarkasti. Vitaalitoimintoja (verenpaine, syke ja happisaturaatio) sekä mahdollisten oireiden ilmaantumista on seurattava ennen infuusion aloittamista, noin 10 minuutin välein infuusion aikana ja kerran tunnissa infuusion jälkeen 3 tunnin ajan.

Häiriöt serologisessa testauksessa

HIV:ssä ja Abecma-valmisteen valmistuksessa käytetyssä lentiviruksessa on rajoitettuja, lyhyitä geneettisen materiaalin (RNA) jaksoja, jotka ovat identtisiä. Tämän vuoksi jotkin kaupalliset HIV-nukleinihappotestit saattavat antaa väärää positiivisia tuloksia potilailla, joille on annettu Abecma-valmistetta.

Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

Abecma-hoitoa saaneet potilaat eivät saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia tai soluja transplantaatiota varten.

Pitkäaikaisseuranta

Potilaiden odotetaan tulevan mukaan rekisteritutkimukseen, jossa heitä seurataan Abecma-valmisteen pitkäaikaisturvallisuuden ja -tehon tarkemmaksi selvittämiseksi.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 33 mmol (752 mg) natriumia per annos, joka vastaa 37,6 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia korkeintaan 7 mmol (274 mg) per annos. Potilaiden, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai ruokavalion kaliumrajoitus, on otettava tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Sellaisten aineiden samanaikaista antamista, joiden tiedetään estävän T-solujen toimintaa, ei ole tutkittu virallisesti. Sellaisten aineiden samanaikaista antamista, joiden tiedetään stimuloivan T-solujen toimintaa, ei ole tutkittu, ja niiden vaikutusta ei tunneta.

Tosilitsumabin ja kortikosteroidien käyttö

Joillekin potilaille täytyi antaa tosilitsumabia ja/tai kortikosteroideja sytokiinioireyhtymän hoitamiseksi (ks. kohta 4.8). Tosilitsumabin ja/tai steroidien käyttö sytokiinioireyhtymän hoidossa oli yleisempää potilailla, joilla oli korkeammat solujen monistumispiteisyydet.

Sytokiinioireyhtymää sairastavilla potilailla, joita hoidettiin tosilitsumabilla, oli korkeammat Abecma-solujen monistumispiteisyydet (C_{\max} :n mediaani (N = 66) oli 1,4-kertainen; $AUC_{0-28 \text{ vrk}}$ (N = 65) oli 1,6-kertainen) verrattuna potilaisiin, joille ei annettu tosilitsumabia (N = 61 C_{\max} -arvon osalta ja N = 60 $AUC_{0-28 \text{ vrk}}$ -arvon osalta). Samoin sytokiinioireyhtymää sairastavilla potilailla, joita hoidettiin kortikosteroideilla, oli korkeammat Abecma-solujen monistumispiteisyydet (C_{\max} :n mediaani (N = 18) oli 1,7-kertainen; $AUC_{0-28 \text{ vrk}}$ (N = 18) oli 2,2-kertainen) verrattuna potilaisiin, joille ei annettu kortikosteroideja (N = 109 C_{\max} -arvon osalta ja N = 107 $AUC_{0-28 \text{ vrk}}$ -arvon osalta).

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden käytön turvallisuutta Abecma-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu. Rokottamista eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla ei suositella ainakaan 6 viikkoon ennen lymfosyyttejä poistavaa solunsalpaajahoidoa, Abecma-hoidon aikana eikä Abecma-hoidon jälkeen, ennen kuin immuniteetti on palautunut.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy naisilla ja miehillä

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy tehdä raskaudesta mahdollisen raskauden selvittämiseksi ennen Abecma-hoidon aloittamista.

Tarkista fludarabiinin ja syklofosfamidin valmisteyhteenvedoista tiedot tehokkaan ehkäisyn tarpeesta potilailla, jotka saavat lymfosyyttejä poistavaa solunsalpaajahoidoa.

Altistusta koskevia tietoja ei ole riittävästi, jotta voitaisiin antaa suosituksia ehkäisyn kestosta Abecma-hoidon jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja idekabtageenivikleuseelin käytöstä raskaana oleville naisille. Idekabtageenivikleuseelilla ei ole tehty lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia eläinkokeita sen selvittämiseksi, voiko Abecma-valmisteen antaminen raskaana olevalle naiselle vahingoittaa sikiötä (ks. kohta 5.3).

Ei tiedetä, voiko idekabtageenivikleuseelia kulkeutua sikiöön. Abecma-valmisteen toimintamekanismin perusteella voidaan olettaa, että jos transduktoituja soluja kulkeutuu istukan läpi, ne saattavat aiheuttaa sikiötoksisuutta, mukaan lukien plasmasolujen aplasiaa ja hypogammaglobulinemiaa. Siksi Abecma-valmistetta ei suositella raskaana oleville naisille eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä. Raskaana oleville naisille on kerrottava mahdollisista sikiöön kohdistuvista riskeistä. Raskaudesta Abecma-hoidon antamisen jälkeen on keskusteltava hoitavan lääkärin kanssa.

Abecma-hoitoa saaneen äidin vastasyntyneen lapsen immunoglobuliinitasojen määrittämistä on harkittava.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö idekabtageenivikleuseelisolut ihmisen rintamaitoon tai siirtyvätkö ne imettävään lapseen. Rintaruokittuun imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imettävälle naiselle on kerrottava imettävään lapseen mahdollisesti kohdistuvasta riskistä.

Hedelmällisyys

Idekabtageenivikleuseelin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla tietoa. Idekabtageenivikleuseelin vaikutuksia miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eläinkokeissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Abecma-valmisteella saattaa olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Abecma-valmisteen käyttöön liittyvien neurologisten haittavaikutusten mahdollisuuden vuoksi, mukaan lukien psyykkisen tilan muutokset tai kouristuskohtaukset, Abecma-valmistetta saavan potilaan on vältettävä ajamista tai raskaiden tai mahdollisesti vaarallisten koneiden käyttöä vähintään 8 viikon ajan Abecma-infuusion jälkeen tai kunnes neurologiset haittavaikutukset ovat hävinneet.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tässä kohdassa kuvatut turvallisuustiedot perustuvat Abecma-altistukseen KarMMA- ja CRB-401-tutkimuksissa, joissa 184 potilasta, joilla oli uusiutunut ja refraktaarinen multippeli myelooma, sai Abecma-valmistetta. Seurannan mediaanikesto oli 15,5 kuukautta. Useimmin ilmenneitä haittavaikutuksia olivat muun muassa neutropenia (91,3 %), sytokiinioireyhtymä (81,0 %), anemia (70,7 %), trombosytopenia (66,8 %), tarkemmin määrittelemättömän patogeenin aiheuttamat infektiot (53,8 %), leukopenia (48,4 %), uupumus (39,1 %), ripuli (36,4 %), hypokalemia (34,2 %), hypofosfatemia (32,6 %), pahoinvointi (32,6 %), lymfopenia (31,5 %), pyreksia (28,8 %), yskä (27,2 %), hypokalsemia (26,6 %), virusinfektiot (26,1 %), päänsärky (23,9 %), hypomagnesemia (22,3 %), ylempien hengitysteiden infektio (21,7 %), artralgia (20,7 %), perifeerinen edeema (20,1 %), vähentynyt ruokahalu (19,6 %), hypogammaglobulinemia (19,6 %) ja kuumeinen neutropenia (16,3 %); muita yleisiä, harvemmin ilmeneviä haittavaikutuksia, joita pidetään kliinisesti tärkeinä, olivat muun muassa keuhkokuume (10,3 %), vapina (8,2 %), uneliaisuus (5,4 %), afasia (4,3 %), enkefalopatia (4,3 %) ja pyörtyminen (4,3 %).

Vakavia haittavaikutuksia esiintyi 70,1 %:lla potilaista. Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat muun muassa sytokiinioireyhtymä (17,4 %), keuhkokuume (7,1 %), kuumeinen neutropenia (6,0 %) ja pyreksia (6,0 %); muita vakavia, harvemmin ilmeneviä haittavaikutuksia, joita pidetään kliinisesti tärkeinä, olivat muun muassa neutropenia (4,3 %), sepsis (3,8 %), trombosytopenia (3,8 %), sekavuustila (2,2 %), dyspnea (2,2%), hypoksia (1,6 %), psyykkisen tilan muutokset (1,6 %) ja enkefalopatia (1,6 %).

Yleisimmät asteen 3 tai 4 haittavaikutukset olivat neutropenia (88,6 %), anemia (58,2 %), trombosytopenia (53,5 %), leukopenia (45,1 %), lymfopenia (30,4 %), tarkemmin määrittelemättömän patogeenin aiheuttamat infektiot (17,9 %), hypofosfatemia (17,4 %), kuumeinen neutropenia (14,7 %), hypokalsemia (7,1 %), virusinfektiot (7,1 %), keuhkokuume (6,0 %), sytokiinioireyhtymä (5,4 %), hypertensio (5,4 %) ja hyponatremia (5,4 %).

Vaikeusasteen 3 tai 4 haittavaikutuksia havaittiin useammin ensimmäisten kahdeksan infuusion jälkeisen viikon aikana (97,8 %) kuin vähintään 8 viikon kuluttua infuusiosta (60,8 %). Yleisimmät, ensimmäisten kahdeksan infuusion jälkeisen viikon aikana raportoidut

vaikeusasteen 3 ja 4 haittavaikutukset olivat neutropenia (87,0 %), anemia (56,0 %), trombosytopenia (48,4 %), leukopenia (44,0 %), lymfopenia (27,7 %) ja hypofosfatemia (16,3 %).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 3 esitetään yhteenveto haittavaikutuksista, joita on havaittu KarMMA-tutkimuksessa (128 potilasta) ja CRB-401-tutkimuksessa (56 potilasta), kun potilaita hoidettiin Abecma-valmisteella tavoiteannosmäärillä $150\text{--}450 \times 10^6$ CAR-positiivista T-solua (ks. kohdan 5.1 taulukosta 4 CAR-positiivisten elinkykyisten T-solujen vastaavat annosten vaihteluvälit). Haittavaikutukset on esitetty MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaisesti jaoteltuina. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3 Haittavaikutukset, joita on havaittu Abecma-valmisteella hoidetuilla potilailla

Elinluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys kaikissa vaikeusasteissa
Infektiot ^a	Bakteeri-infektiot Virusinfektiot Tarkemmin määrittelemättömän patogeenin aiheuttamat infektiot Sieni-infektiot	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen
Veri ja imukudos	Neutropenia Leukopenia Trombosytopenia Kuumeinen neutropenia Lymfopenia Anemia Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen
Immuunijärjestelmä	Sytokiinien vapautumisoireyhtymä Hypogammaglobulinemia Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi*	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypofosfatemia Hypokalemia Hyponatremia Hypokalsemia Hypoalbuminemia Vähentynyt ruokahalu Hypomagnesemia	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen
Psyykkiset häiriöt	Delirium ^b Unettomuus	Yleinen Yleinen
Hermosto	Enkefalopatia ^c Päänsärky* Huimaus ^d Kouristukset Hemipareesi Afasia ^e Ataksia ^f Liikehäiriöt ^g Vapina	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen
Sydän	Takykardia* Eteisvärinä*	Hyvin yleinen Yleinen

Elinluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys kaikissa vaikeusasteissa
Verisuonisto	Hypertensio Hypotensio* ^h	Hyvin yleinen Hyvin yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dyspnea Yskä Keuhkoedeema Hypoksia*	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu Ripuli Pahoinvointi Ummetus Maha-suolikanavan verenvuoto ⁱ	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Artralgia Myalgia	Hyvin yleinen Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pyreksia* Väsytys* ^j Astenia Edeema ^k Vilunväristykset*	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen
Tutkimukset	Alaniiniaminotransferaasi koholla Aspartaattiamino-transferaasi koholla Veren alkalinen fosfataasi koholla C-reaktiivinen proteiini koholla*	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen

* Haittavaikutus, joka on raportoitu sytokiinioireyhtymän ilmentymänä.

^a Infektiot-elinluokassa haittavaikutukset on ryhmitelty patogeenin tyypin mukaan.

^b Deliriumissa ovat mukana delirium, desorientaatio ja hallusinaatiot.

^c Enkefalopatia sisältää seuraavat: amnesia, bradyfrenia, kognitiiviset häiriöt, sekavuustilat, huomiokyvyn häiriöt, dyskalkulia, dysgrafia, enkefalopatia, letargia, muistihäiriöt, psyykkisen tilan muutokset, metabolinen enkefalopatia, uneliaisuus, toksinen enkefalopatia.

^d Huimaukseen kuuluvat heitehuimaus, presynkopee, pyörtyminen, kiertoahuimaus.

^e Afasiaan kuuluvat afasia ja dysartria.

^f Ataksiaan kuuluvat ataksia ja kävelyhäiriöt.

^g Liikehäiriöihin kuuluvat liikehäiriöt, lihasspasmit ja lihassheikkous.

^h Hypotensioon kuuluvat hypotensio ja ortostaattinen hypotensio.

ⁱ Maha-suolikanavan verenvuotoon kuuluvat maha-suolikanavan verenvuoto, peräpukamien verenvuoto, meleena ja suun verenvuoto.

^j Uupumukseen kuuluvat uupumus ja huonovointisuus.

^k Edeemaan kuuluvat edeema, kasvojen edeema, yleistynyt edeema, perifeerinen edeema ja perifeerinen turvotus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sytokiinien vapautumisoireyhtymä

Yhdistetyissä tutkimuksissa (KarMMA ja CRB-401) sytokiinioireyhtymää esiintyi 81,0 %:lla Abecma-valmistetta saaneista potilaista. Sytokiinioireyhtymää, jonka vaikeusaste oli vähintään 3 (Lee et al, 2014), esiintyi 5,4 %:lla potilaista; näistä kuolemaan johtanutta (asteen 5) sytokiinioireyhtymää raportoitiin 0,5 %:lla potilaista. Mediaaniaika sytokiinioireyhtymän alkamiselle oli kaikissa vaikeusasteissa 1 vuorokausi (vaihteluväli: 1–17), ja sytokiinioireyhtymän mediaanikesto oli 5 vuorokautta (vaihteluväli: 1–63).

Yleisimpiä sytokiinioireyhtymän ilmentymiä olivat pyreksia (78,3 %), hypotensio (32,1 %), takykardia (25,5 %), vilunväristykset (23,4 %), hypoksia (16,3 %), C-reaktiivinen proteiini koholla (16,3 %), päänsärky (14,7 %) ja uupumus (10,9 %). Haittatapahtumia, joiden vakavuusaste on vähintään 3 ja joita saatetaan havaita sytokiinioireyhtymän yhteydessä, olivat eteisvärinä, hiussuonivuoto-oireyhtymä, hypotensio, hypoksia ja HLH/MAS.

Tutkimusten 184 potilaasta 45,1 %:lle annettiin tosilitsumabia; 32,6 % sai yhden annoksen ja 12,5 % sai useamman kuin 1 annoksen tosilitsumabia sytokiinioireyhtymän hoitoon. Kaiken kaikkiaan 15,8 % potilaista kaikilla tavoiteannosmäärillä sai ainakin yhden annoksen kortikosteroideja

sytokiinioireyhtymän hoitoon. Niistä 92 potilaasta, joille annettiin tutkimusvalmistetta tavoiteannoksella 450×10^6 CAR-positiivista T-solua, 54,3 % sai tosilitsumabia ja 22,8 % ainakin yhden kortikosteroidiannoksen sytokiinioireyhtymän hoitoon. Ks. kohdasta 4.4 ohjeet tarkkailuun ja hoitoon.

Neurologiset häirtavaikutukset

Tutkijoiden tekemän neurotoksisuusanalyysin ulkopuolella yleisimpiä neurologisia tai psykiatrisia häirtavaikutuksia olivat yhdistettyjen tutkimusten 184 potilaan joukossa muun muassa seuraavat: päänsärky (28,8 %), heitehuimaus (15,2 %), sekavuustilat (13,0 %), unettomuus (9,8 %), ahdistuneisuus (8,2 %), vapina (8,2 %) ja uneliaisuus (6,5 %). Muita harvemmin esiintyviä mutta kliinisesti tärkeinä pidettyjä neurologisia häirtavaikutuksia olivat muun muassa afasia (4,3 %) ja enkefalopatia (4,3 %).

Tutkijoiden toteamaa neurotoksisuutta, mikä oli ensisijainen CAR-T-soluihin liittyvän neurotoksisuuden arviointimenetelmä yksinomaan KarMMA-tutkimuksessa, havaittiin 18,0 %:lla Abecma-valmistetta saaneista 128 potilaasta, joista 3,1 %:lla neurotoksisuus oli astetta 3 (vaikeusasteiden 4 ja 5 tapahtumia ei havaittu). Mediaaniaika ensimmäisen neurotoksisen tapahtuman alkamiselle oli 2 vuorokautta (vaihteluväli: 1–10). Mediaanikesto oli 3 vuorokautta (vaihteluväli: 1–26). Kaiken kaikkiaan 7,8 %:lle potilaista annettiin vähintään yksi kortikosteroidiannos CAR-T-soluhoidon liittyvän neurotoksisuuden hoitoon, kun taas tavoiteannoksella 450×10^6 CAR-positiivista T-solua, 14,8 % potilaista sai ainakin yhden kortikosteroidiannoksen. Yleisimpiä tutkijoiden toteamia neurotoksisuuden ilmentymiä olivat muun muassa sekavuustilat (9,4 %), enkefalopatia (5,5 %), afasia (4,7 %), hallusinaatiot (3,1 %) ja psyykkisen tilan muutokset (3,1 %). Ks. kohdasta 4.4 ohjeet tarkkailuun ja hoitoon.

Kuumeinen neutropenia ja infektiot

Yhdistetyissä tutkimuksissa infektiota havaittiin 71,2 %:lla tutkituista. Asteen 3 tai 4 infektiota havaittiin 23,4 %:lla potilaista. Asteen 3 tai 4 infektiota, joissa aiheuttajana oli tarkemmin määrittelemätön patogeeni, havaittiin 17,9 %:lla, virusinfektioita 7,1 %:lla, bakteeri-infektioita 3,8 %:lla ja sieni-infektioita 0,5 %:lla potilaista. Tarkemmin määrittelemättömän patogeenin aiheuttamia, kuolemaan johtaneita infektiota raportoitiiin 1,6 %:lla potilaista, ja 0,5 %:lla potilaista oli kuolemaan johtanut sieni- tai virusinfektio. Ks. kohdasta 4.4 ohjeet tarkkailuun ja hoitoon.

Kuumeista neutropeniaa (vaikeusaste 3 tai 4) havaittiin 14,7 %:lla potilaista Abecma-infuusion jälkeen. Kuumeinen neutropenia saattaa ilmetä samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa. Ks. kohdasta 4.4 ohjeet tarkkailuun ja hoitoon.

Pitkittynyt sytopenia

Potilailla saattaa esiintyä lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon ja Abecma-infuusion jälkeen pitkittynyttä sytopeniaa. Yhdistetyissä tutkimuksissa 34,8 %:lla niistä 178 potilaasta, joilla oli asteen 3 tai 4 neutropenia ensimmäisen kuukauden aikana Abecma-infusiosta, häirtavaikutus ei ollut väistynyt ensimmäisen kuukauden viimeiseen arviointiin mennessä ja 72,7 %:lla niistä 110 potilaasta, joilla oli asteen 3 tai 4 trombositopenia ensimmäisen kuukauden aikana Abecma-infusiosta, häirtavaikutus ei ollut väistynyt ensimmäisen kuukauden viimeiseen arviointiin mennessä. Niiden 62 potilaan joukosta, joiden neutropenia ei korjaantunut 1. kuukauden kuluessa, 82,3 % toipui asteen 3 tai 4 neutropeniasta mediaaniajassa 1,9 kuukautta Abecma-infusiosta laskien. Niiden 80 potilaan joukosta, joiden trombositopenia ei korjaantunut 1. kuukauden kuluessa, 71,3 % toipui asteen 3 tai 4 trombositopeniasta mediaaniajassa 2,2 kuukautta Abecma-infusiosta laskien. Ks. kohdasta 4.4 ohjeet tarkkailuun ja hoitoon.

Hypogammaglobulinemia

Hypogammaglobulinemiaa raportoitiiin 19,6 %:lla Abecma-valmisteella hoidetuista potilaista yhdistetyissä tutkimuksissa. Mediaaniaika hypogammaglobulinemian alkamiselle oli 100 vuorokautta (vaihteluväli 15–326). Ks. kohdasta 4.4 ohjeet tarkkailuun ja hoitoon.

Immunogeenisuus

Abecma voi aiheuttaa anti-CAR-vasta-aineiden muodostumisen. Kliinisissä tutkimuksissa Abecman humoraalista immunogeenisuutta mitattiin määrittämällä seerumin CAR-vasta-aineita ennen Abecma-infuusiota ja sen jälkeen. Yhdistetyissä tutkimuksissa 4,3 % potilaista sai positiivisen tuloksen ennen infuusiota tehdyssä CAR-vasta-ainetestissä. Infuusion jälkeen CAR-vasta-aineita havaittiin 50,5 %:lla potilaista. Ei ole todisteita siitä, että ennen infuusiota seerumissa olevat tai infuusion jälkeen havaittavat CAR-vasta-aineet vaikuttaisivat Abecman solujen monistumiseen, valmisteen turvallisuuteen tai sen tehokkuuteen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Abecma-valmisteeseen liittyvää tietoa yliannostuksesta on vain vähän.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttilinen ryhmä: ei vielä määritelty, ATC-koodi: ei vielä määritelty

Vaikutusmekanismi

Abecma sisältää T-soluja, jotka ilmentävät kimeeristä antigeenireseptoria (CAR). Tämän reseptorin kohteena on B-solujen maturaatioantigeeni (BCMA), jota ilmentyy normaalien ja malignien plasmakomponenttien pinnalla. CAR-konstruktio sisältää anti-BCMA scFv-kohdennusdomeenin, jolla saadaan antigeenispesifisyys, transmembraanidomeenin, CD3-zeeta-T-solun aktivointidomeenin ja 4-1BB-kostimulaattoridomeenin. Antigeenispesifinen Abecma-valmisteen aktivoituminen johtaa CAR-positiivisten T-solujen jakautumiseen, sytokiinin eritykseen ja lopulta BCMA:ta ilmentävien solujen sytolyttiseen kuolemaan.

Kliininen teho ja turvallisuus

KarMMA oli avoin, yksihaarainen monikeskustutkimus, jossa arvioitiin Abecma-valmisteen tehoa ja turvallisuutta aikuispotilailla, joilla oli uusiutunut ja refraktaarinen multipple myelooma, jota oli hoidettu ainakin kolmella aiemmalla myeloomahoidolla, mukaan lukien immunomodulatorisella aineella, proteasomin estäjällä ja anti-CD38-vasta-aineella, ja jotka eivät olleet saaneet vastetta viimeksi käytettyyn hoitoon. Tutkimuksesta jätettiin pois potilaat, joilla oli keskushermostoon levinnyt myelooma tai joita oli aiemmin hoidettu muilla BCMA:han kohdennetuilla hoidoilla, allogeenisella kantasolusiirrolla tai geeniterapialla tai muulla geenimuunnellulla T-soluhoidolla. Tutkimuksesta jätettiin pois myös potilaat, joilla oli aiempia keskushermoston häiriöitä (kuten kouristuskohdauksia), riittämätön maksan, munuaisten, luuytimen, sydämen tai keuhkojen toiminta tai käynnissä oleva hoito immunosuppressiivisella valmisteella.

Tutkimukseen kuului hoitoa edeltävä vaihe (seulonta, leukaferesi ja tarvittaessa siltahoito); hoito (lymfodepletiivinen solunsalpaajahoido ja Abecma-infuusio); ja jälkahoito (jatkuu edelleen), joka kestää vähintään 24 kuukauden ajan Abecma-infuusiosta tai kunnes tauti on dokumentoidusti lähtenyt etenemään – kumpi tahansa on pidempi. Lymfosyyttejä poistava solunsalpaajahoidojakso oli yksi 3-päiväinen sykli syklofosfamidia (300 mg/m² laskimoinfuusiona päivittäin 3 vuorokauden ajan) ja fludarabina (30 mg/m² laskimoinfuusiona päivittäin 3 vuorokauden ajan); jakso

aloitettiin 5 vuorokautta ennen Abecma-infuusion tavoiteltua antopäivää. Potilaita pidettiin sairaalassa 14 vuorokauden ajan Abecma-infuusion jälkeen tarkkailua varten ja mahdollisen sytokiinioireyhtymän ja neurotoksisuuden hoitamiseksi.

Tutkimukseen mukaan otetuista 140 potilaasta (eli niistä, joille suoritettiin leukaferesi) 128 potilaalle annettiin Abecma-infuusio. Tutkimuksen 140 potilaasta vain yksi ei saanut Abecma-valmistetta valmistuksen epäonnistumisen vuoksi. Yhtätoista muuta potilasta ei hoidettu Abecma-valmisteella seuraavista syistä: lääkärin päätös (n = 3), potilaan vetäytyminen tutkimuksesta (n = 4), haittatapahtumat (n = 1), etenevä sairaus (n = 1) tai kuolema (n = 2) ennen Abecma-valmisteen antamista.

Syöpähoito taudin kontrolloimiseksi sallittiin afereesin ja lymfosyyttejä poistavan hoidon välillä (siltahoito) niin, että viimeinen annos annettiin ainakin 14 vuorokautta ennen lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon aloittamista. Suurin osa (87,5 %) Abecma-valmisteella hoidetuista 128 potilaasta sai syöpähoitoa taudin kontrolloimiseksi tutkijan harkinnan mukaisesti.

Kliinisen tutkimuksen tavoiteannokset olivat 150, 300 tai 450 x 10⁶ CAR-positiivista T-solua infuusiota kohden. Sallittu annos oli välillä 150–540 x 10⁶ CAR-positiivista T-solua. Alla olevassa taulukossa 4 esitetään kliinisessä tutkimuksessa käytetyt, CAR-positiivisten T-solujen kokonaismäärään perustuvat tavoiteannosmäärät ja niitä vastaavat todellisten annettujen annosten vaihteluvälit, kun annokseksi määritellään CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut.

Taulukko 4 CAR-positiivisten T-solujen kokonaismäärän annos ja vastaava CAR-positiivisten elinkykyisten T-solujen (x 10⁶) annoksen vaihteluväli

CAR-positiivisten T-solujen kokonaismäärään perustuva tavoiteannos: sisältää sekä elinkykyiset että ei-elinkykyiset solut (x 10 ⁶)	CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut (x 10 ⁶) (min, max)
150	133–181
300	254–299
450	307–485

Taulukossa 5 on yhteenveto lähtötilanteen potilas- ja sairaustiedoista tutkimukseen mukaan otetun ja hoidetun populaation osalta.

Taulukko 5 Tutkimuspopulaation lähtötilanteen demografiset ja sairautta koskevat tiedot

Ominaisuus	Mukaan otettujen kokonaismäärä (N = 140)	Hoidettujen kokonaismäärä (N = 128)
Ikä (vuotta)		
Mediaani (min; max)	60,5 (33; 78)	60,5 (33; 78)
≥ 65 vuotta, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 vuotta, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Sukupuoli, mies n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)

Ominaisuus	Mukaan otettujen kokonaismäärä (N = 140)	Hoidettujen kokonaismäärä (N = 128)
Etnisyys, n (%)		
Aasialaiset	3 (2,1)	3 (2,3)
Mustaihoiset	8 (5,7)	6 (4,7)
Valkoihoiset	113 (80,7)	103 (80,5)
ECOG-toimintakykyluokka, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 ^a	3 (2,1)	3 (2,3)
Potilaat, joilla ekstramedullaarinen plasmasytoma, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Aika alkuperäisestä diagnoosista (vuotta), mediaani (min; max)	6 (1,0; 17,9)	6 (1,0; 17,9)
Aiempi kantasolusiirto, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Lähtötilanteessa sytogeneettisesti korkea riski^{b, c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Muutettu ISS-riskiluokitus lähtötilanteessa (johdettu)^d, n (%)		
ISS-luokka I	14 (10,0)	14 (10,9)
ISS-luokka II	97 (69,3)	90 (70,3)
ISS-luokka III	26 (18,6)	21 (16,4)
Ei tiedossa	3 (2,1)	3 (2,3)
Aiempien myeloomahoitojen määrä^e, mediaani (min; max)	6 (3; 17)	6 (3; 16)
Ei hoitovastetta kolmesti^f, n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Kreatiniinipuhdistuma (ml/min), n (%)		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 – < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 – < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 – < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

max = enimmäismäärä; min = vähimmäismäärä

^a Näiden potilaiden seulontavaiheen ECOG-pisteet olivat < 2, mutta ne huononivat myöhemmin ≥ 2:een lähtötasolla ennen LD-solunsalpaajahoidon aloittamista.

^b Lähtötilanteen sytogeneettinen epänormaalius perustui keskuslaboratorion lähtötilanteen sytogeneettisen analyysiin, mikäli saatavilla. Jos laboratoriotietoa ei ollut käytettävissä tai sitä ei ollut, käytettiin seulontaa edeltävää sytogeneettistä analyysiä.

^c Korkeaksi riskiksi määriteltiin deleetio kromosomissa 17p (del[17p]), translokaatio, jossa olivat mukana kromosomit 4 ja 14 (t[4;14]) tai translokaatio, jossa olivat mukana kromosomit 14 ja 16 (t[14;16]).

^d Muutettu ISS johdettiin käyttämällä lähtötilanteen ISS-riskiluokitusta, sytogeneettistä epänormaaliutta ja seerumin laktaattidehydrogenaasitasoa.

^e Yhdeksi hoidoksi katsottiin induktio joko hematopoeettisten kantasolujen siirron kanssa tai ilman sitä ja yhdessä ylläpito-hoidon kanssa tai ilman sitä.

^f Ei hoitovastetta kolmesti määritellään seuraavasti: hoitovastetta ei ole saatu immunomodulaatiivisella aineella, proteasomin estäjällä eikä anti-CD38-vasta-aineella.

Mediaaniaika leukafereesistä siihen, että valmiste oli saatavilla, oli 32 vuorokautta (vaihteluväli: 24–55 vrk), ja mediaaniaika leukafereesistä infuusioon oli 40 vuorokautta (vaihteluväli: 33–79 vrk). Kaikkien tosiasiallisten tässä kliinisessä tutkimuksessa annettujen tavoiteannosten mediaani oli $315,3 \times 10^6$ CAR-positiivista T-solua (vaihteluväli 150,5–518,4).

Tehokkuus arvioitiin kokonaisvasteen (overall response rate, ORR), täydellisen vasteen (complete response, CR) ja vasteen keston (duration of response, DOR) pohjalta; arvioinnin suoritti riippumaton arviointikomitea. Minimaalinen jäännöstauti (minimal residual disease, MRD) seuraavan sukupolven sekvensointia (next-generation sequencing, NGS) käyttäen oli yksi muista tehon päätapahtumista.

Taulukossa 6 esitetään kliinisen tutkimuksen kaikkien tavoiteannosten ($150\text{--}450 \times 10^6$ CAR-positiivista T-solua) teho. Kaikkien Abecma-valmisteella hoidettujen potilaiden seurannan mediaaniaika oli 19,9 kuukautta.

Taulukko 6 Yhteenvedo tehoa koskevista tuloksista KarMMA-tutkimuksessa

	Mukaan otettuja ^a (N = 140)	Hoidettu populaatio Abecma-valmisteen tavoiteannos (CAR-positiiviset T-solut)			
		150 x 10 ^{6b} (N = 4)	300 x 10 ⁶ (N = 70)	450 x 10 ⁶ (N = 54)	Yhteensä 150–450 x 10 ⁶ (N = 128)
Kokonaisvaste (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
95 %:n CI ^c	59,4; 74,9	6,8; 93,2	56,4; 79,1	68,6; 90,7	65,8; 81,1
CR tai parempi, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
95 %:n CI ^c	22,4; 37,6	0,6; 80,6	18,4; 40,6	25,9; 53,1	24,7; 40,9
VGPR tai parempi, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
95 %:n CI ^c	40,3; 56,9	6,8; 93,2	32,4; 56,7	50,6; 77,3	44,5; 61,8
MRD-negatiivinen status^d ja ≥ CR					
Perustuu hoidettuihin potilaisiin	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
95 %:n CI	–	0,6; 80,6	14,8; 36,0	15,0; 39,7	17,8; 33,4
Aika vasteeseen, n	94	2	48	44	94
Mediaani (kk)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Min; max	0,5; 8,8	1,0; 1,0	0,5; 8,8	0,9; 2,0	0,5; 8,8
Vasteen kesto (PR tai parempi)^e, n	94	2	48	44	94
Mediaani (kk)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
95 %:n CI	8,0; 11,4	2,8; 28,8	5,4; 11,0	10,3; 17,0	8,0; 11,4

CAR = kimeerinen antigeenireseptori (chimeric antigen receptor); CI = luottamusväli (confidence interval); CR = täydellinen vaste (complete response); MRD = minimaalinen jäännöstauti (minimal residual disease); NE = ei arvioitavissa (not estimable); PR = osittainen vaste (partial response); sCR = tiukka täydellinen vaste (stringent complete response); VGPR = erittäin hyvä osittainen vaste (very good partial response).

^a Kaikki potilaat, joille suoritettiin leukafereesi.

^b 150×10^6 CAR-positiivisen T-solun annos ei kuulu hyväksytyyn annoksen vaihteluväliin.

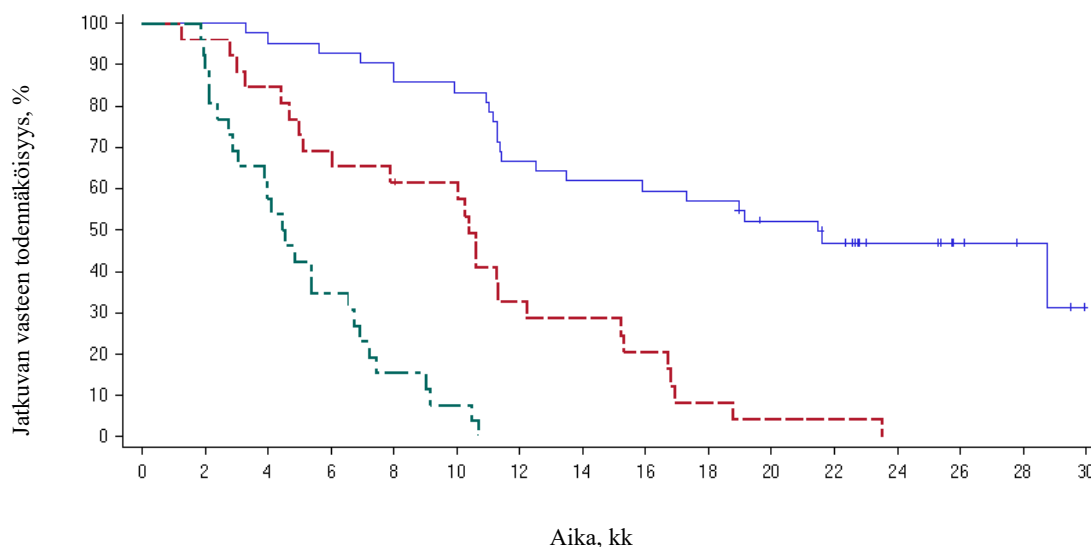
^c Hoidettu populaatio ja mukaan otettu populaatio yhteensä: Wald-luottamusväli; yksittäisille tavoiteannosmäärille Clopper–Pearsonin eksakti luottamusväli.

^d Perustuu kynnyksiarvoon 10^{-5} uuden sukupolven sekvensointimääritystä käyttäen. MRD-negatiivisuuden prosenttiosuuden 95 %:n luottamusväliä käytetään Clopper–Pearsonin eksaktia luottamusväliä yksittäisille tavoiteannosmäärille ja hoidetulle populaatiolle.

^e Mediaani ja 95 %:n luottamusväli perustuvat Kaplan–Meierin lähestymistapaan.
Huomautus: Tavoiteannos on 450×10^6 CAR-positiivista T-solua vaihteluvälillä $150\text{--}540 \times 10^6$ CAR-positiivista T-solua. 150×10^6 CAR-positiivisen T-solun annos ei kuulu hyväksytyyn annoksen vaihteluväliin.

Kuvassa 1 esitetään vasteen keston Kaplan–Meier-käyrä parhaan kokonaisvasteen mukaan.

Kuva 1 Vasteen keston Kaplan–Meier-käyrä parhaan kokonaisvasteen mukaan (Abecma-valmisteella hoidettu populaatio); vasteen keston on määrittänyt riippumaton arviointikomitea IMWG-kriteerien mukaisesti



CR tai parempi	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 tai parempi: tutkittavia: 42, tapahtumia: 23, mediaani: 21,45 (95 %:n CI: 12,52; NE).
 - - VGPR: tutkittavia: 26, tapahtumia: 25, mediaani: 10,38 (95 %:n CI: 5,09; 12,22).
 - - PR: tutkittavia: 26, tapahtumia: 26, mediaani: 4,50 (95 %:n CI: 2,86; 6,54)

CI = luottamusväli (confidence interval); IMWG = kansainvälinen myeloomatyöryhmä (International Myeloma Working Group); NE = ei arvioitavissa (not estimable). Kuvassa 1 on mukana kaksi potilasta, jotka saivat 150×10^6 CAR-positiivisen T-solun annoksen, joka ei kuulu hyväksytyyn annoksen vaihteluväliin.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Abecma-valmisteen kliinisessä KarMMA-tutkimuksessa potilaista 48 (34,3 %) oli vähintään 65-vuotiaita ja 5 (3,6 %) oli vähintään 75-vuotiaita (ks. taulukko 5). Abecma-valmisteen turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja näiden potilaiden ja alle 65-vuotiaiden potilaiden välillä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Abecma-valmisteen käytöstä kypsien B-solukasvainien hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Abecma-infuusion jälkeen CAR-positiiviset T-solut jakautuvat ja läpikäyvät nopean multi-log-monistumisen, jota seuraa biekspontiaalinen solumäärän pieneneminen. Solujen huippupitoisuus ääreisveressä saavutettiin 11 vuorokauden mediaaniajassa (T_{max}) infuusiosta laskien.

Abecma-soluja voi esiintyä ääreisveressä 1 vuoden ajan infuusion jälkeen.

Abecma-valmisteen transgeenitasot olivat positiivisesti yhteydessä objektiiviseen syöpävasteeseen (osittainen vaste tai parempi). C_{max} -tasojen mediaani oli vasteen saaneilla (N = 93) noin 4,5 kertaa suurempi kuin vastaavat tasot niillä, jotka eivät saaneet vastetta (N = 34). Mediaani $AUC_{0-28\text{ vrk}}$ oli vasteen saaneilla (N = 93) noin 5,5 kertaa korkeampi kuin niillä, jotka eivät saaneet vastetta (N = 32).

Erityisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Abecma-valmisteella ei ole tehty munuaisten ja maksan vajaatoimintaa koskevia tutkimuksia.

Iän, painon, sukupuolen ja etnisyyden vaikutus

lällä (vaihteluväli: 33–78) ei ollut vaikutusta Abecma-valmisteen monistumisparametreihin. Alle 18-vuotiaiden Abecma-farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu.

Kehonpainoltaan pienemmillä potilailla havaittiin suurempi solujen monistuminen. Koska solunjakautumisen farmakokinetiikassa esiintyy laajaa vaihtelevuutta, painon kokonaisvaikutusta Abecma-valmisteen monistumisparametreihin ei voida pitää kliinisesti merkittävänä.

Sukupuolella ei ole vaikutusta Abecma-valmisteen monistumisparametreihin.

Rodulla ja etnisyydellä ei ole merkittävää vaikutusta Abecma-valmisteen monistumisparametreihin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Abecma-valmiste koostuu geneettisesti muokatuista ihmisen T-soluista, eikä siksi ole olemassa edustavia määryksiä *in vitro* tai malleja *ex vivo* tai *in vivo*, jotka voisivat täsmällisesti kuvata tämän ihmisperäisen valmisteen toksikologisia piirteitä. Siksi ei ole tehty konventionaalisia lääkekehityksessä käytettäviä toksisuutta koskevia tutkimuksia.

Abecma-valmisteella ei ole tehty genotoksisuutta tai karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia.

In vitro -solunjakautumiskokeissa, joissa luovuttajina oli terveitä henkilöitä ja potilaita, ei havaittu todisteita transformaatiosta ja/tai immortalisaatiosta. Abecma-T-soluissa ei myöskään havaittu suosivaa integraatiota lähelle huolta aiheuttavia geenejä.

Valmisteen luonne huomioon ottaen ei ole tehty tutkimuksia, joilla arvioitaisiin sen vaikutuksia hedelmällisyyteen, lisääntymiseen ja kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

CryoStor CS10

Natriumkloridi

Natriumglukonaatti

Natriumasetaattitrihydraatti

Kaliumkloridi

Magnesiumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Abecma säilyy 1 vuoden ajan nestetyypen höyryfaasissa ($\leq -130\text{ °C}$).

Jokainen pussi on infusoitava 1 tunnin kuluessa sulattamisen aloittamisesta. Sulattamisen jälkeen infuusion tarkoitettu tuote on pidettävä huoneenlämmössä ($20\text{ °C} - 25\text{ °C}$).

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta pakastettuna nestetyypen höyryfaasissa ($\leq -130\text{ °C}$). Täytyy säilyttää pakastettuna, kunnes potilas on valmis hoitoa varten. Näin varmistetaan, että potilas saa elinkelpoisia eläviä autologisia soluja. Tuotetta EI SAA pakastaa uudelleen sulattamisen jälkeen.

Sulatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Etyleenivinyyliaasettaatti-kryosäilytuspussi(t), jo(i)ssa on sulkimella varustettu lisäysletku; sisältää 10–30 ml (50 ml:n pussi), 30–70 ml (250 ml:n pussi) tai 55–100 ml (500 ml:n pussi) soludispersiota.

Jokainen kryosäilytuspussi on yksittäispakattu metallikoteloon.

Yksi yksittäinen hoitoannos koostuu yhdestä tai useammasta samankokoisesta ja saman verran täytetystä infuusiopussista.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Abecma on kuljetettava hoitokeskuksen sisällä suljetuissa, hajoamattomissa, vuotamattomissa säiliöissä.

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Abecma-valmistetta käsittelevien terveydenhoitoalan ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä suojakäsineitä ja -laseja) mahdollisten tartuntatautien välttämiseksi.

Valmistelu ennen antoa

Ennen Abecma-infuusion antamista on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Abecma-kotelon/-koteloiden, infuusiopussin/-pussien ja RfIC-sertifikaatin (release for infusion certificate) potilastunnisteita. Abecma-infuusiopussia ei saa poistaa kotelosta, jos potilaskohtaisen etiketin tiedot eivät vastaa sen potilaan tietoja, jolle hoito on tarkoitus antaa. On otettava välittömästi yhteyttä yritykseen, jos etikettien ja potilastunnusten välillä on eroja.

Jos hoitoa varten on vastaanotettu useampi kuin yksi infuusiopussi, sulata infuusiopussit yksi kerrallaan. Abecma-valmisteen sulatuksen ja infuusion ajoitus on koordinoitava. Infuusion aloitusaika on varmistettava etukäteen ja sovitettava sulattamisen kanssa niin, että Abecma on valmis infuusiota varten, kun potilas on valmiina.

Sulattaminen

- Poista Abecma-infuusiopussi kotelosta ja tarkasta ennen valmisteen sulattamista, ettei pussi ole rikkoutunut. Jos pussi vaikuttaa vahingoittuneelta tai vuotavalta, sitä ei saa käyttää infuusion. Se on hävitettävä noudattaen paikallisia ohjeita ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelystä.
- Laita infuusiopussi toisen steriilin pussin sisälle.
- Sulata Abecma noin 37 °C:een lämpötilassa käyttäen hyväksytyä sulatuslaitetta tai vesihaudetta, kunnes infuusiopussissa ei ole enää näkyvästi jäätä. Sekoita pussin sisältöä varovaisesti paakkuuntuneen soluaineksen hajottamiseksi. Jos näkyviä solupaakkuja on jäljellä, jatka pussin sisällön varovaista sekoittamista. Pienten soluainepaakkujen pitäisi hajota varovaisella manuaalisella sekoituksella. Abecma-valmistetta ei saa pestä, sentrifugoida eikä suspensoida uuteen väliaineeseen ennen infuusiota.

Abecma-valmisteen antaminen

- Esitäytä infuusioletku 9 mg/ml:n (0,9-prosenttisella) natriumkloridi-injektionesteellä ennen infuusiota.
- Anna Abecma-infuusio 1 tunnin kuluessa sulattamisen aloittamisesta. Käytä infuusiossa suurinta painovoiman avulla saavutettavaa mutta siedettyä virtausnopeutta.
- Kun infuusiopussin koko sisältö on infusoitu, huuhtelee laskimolinja samalla infuusionopeudella käyttäen 0,9 mg/ml:n (0,9-prosenttista) natriumkloridi-injektionestettä. Näin varmistetaan, että potilas on saanut Abecma-pussin koko sisällön.
- Käytä samaa menetelmää kaikkien samalle tunnistetulle potilaalle annettavien lisäpussien infuusiossa.

Noudatettavat varotoimenpiteet lääkevalmistetta hävitettäessä

Käyttämätöntä lääkevalmistetta ja kaikkea materiaalia, joka on ollut kontaktissa Abecma-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on käsiteltävä ja se on hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisena jätteenä paikallisten ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien ohjeiden mukaisesti.

Vahinkoaltistuminen

Vahinkoaltistumisen yhteydessä on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat voineet joutua kosketuksiin Abecma-valmisteen kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1539/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. elokuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle lääkevalmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Pääkohdat:

Tosilitsumabin saatavuus ja hoitokeskuksen asianmukaisuus hallitun jakelun ohjelman mukaisesti

Myyntiluvan haltija varmistaa, että Abecma-hoitoa jakelevilla sairaaloilla ja niiden yhteydessä olevilla hoitoyksiköillä on erityinen pätevyys sovitun hallitun jakelun ohjelman mukaisesti:

- varmistamalla, että ennen Abecma-infuusiota hoitolaitoksessa on välittömästi käytettävissä yksi annos tosilitsumabia jokaiselle potilaalle. Hoitolaitoksella on oltava käytettävissään lisäannos tosilitsumabia 8 tunnin sisällä edellisen annoksen antamisesta. Jos tosilitsumabia ei poikkeustapauksessa ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön takia, on varmistettava, että jokin muu sopiva vaihtoehto sytokiinioireyhtymän hoitamiseksi on saatavilla hoitolaitoksessa tosilitsumabin sijaan.
- varmistamalla, että potilaiden hoitoon osallistuvat terveydenhuollon ammattilaiset ovat suorittaneet koulutusohjelman.

Koulutusohjelma

Ennen Abecma-valmisteen markkinoilletuloa myyntiluvan haltijan täytyy hyväksyttää koulutusmateriaalien sisältö ja muoto kussakin jäsenvaltiossa kansallisella toimivaltaisella viranomaisella.

Koulutusohjelma terveydenhuollon ammattilaisille

Kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan määrävän, toimittavan ja antavan Abecma-valmistetta, toimitetaan ”Opas terveydenhuollon ammattilaiselle”, joka sisältää tietoa seuraavista:

- sytokiinioireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten tunnistaminen
- sytokiinioireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten hoitaminen
- sytokiinioireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten riittävä seuranta
- ohjeet varmistamaan kaiken oleellisen tiedon antamisesta potilaille
- ohjeet varmistamaan, että ennen Abecma-infuusiota hoitolaitoksessa on välittömästi käytettävissä yksi annos tosilitsumabia jokaiselle potilaalle. Hoitolaitoksella on käytettävissään lisäannos tosilitsumabia 8 tunnin sisällä edellisen annoksen antamisesta. Jos tosilitsumabia ei poikkeustapauksessa ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön takia, on varmistettava, että jokin muu sopiva vaihtoehto sytokiinioireyhtymän hoitamiseksi on saatavilla hoitolaitoksessa.
- yhteystiedot kasvainnäytteen testaamista varten T-soluperäisen sekundaarisen syövän ilmenemisen jälkeen
- tietoa turvallisuutta ja tehoa koskevasta pitkäaikaisesta seurantatutkimuksesta sekä tietoa tutkimukseen osallistumisen tärkeydestä
- ohjeet varmistamaan, että haittavaikutuksista ilmoitetaan asiaankuuluvasti ja tarkoituksenmukaisesti
- ohjeet varmistamaan, että yksityiskohtaiset ohjeet sulatusmenettelystä on toimitettu.

Potilaille tarkoitettu koulutusohjelma

Kaikille Abecma-valmistetta saaville potilaille annetaan potilaskortti, joka sisältää seuraavat keskeiset tiedot:

- sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten riskit, jotka liittyvät Abecma-valmisteen käyttöön
- tarve ilmoittaa välittömästi epäillyn sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja neurotoksisuuden oireista potilasta hoitavalle lääkärille
- tarve pysyä sen paikan läheisyydessä, jossa Abecma-valmistetta annettiin, vähintään 4 viikon ajan Abecma-infusion jälkeen
- tarve pitää potilaskortti aina mukana

- muistutus potilaille näyttää potilaskorttia kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, myös hätätilanteissa, sekä viesti terveydenhuollon ammattilaisille, että potilas käyttää Abecma-valmistetta
- kentät, joihin merkitään lääkkeen määrääjän yhteystiedot ja eränumero.
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Jotta voidaan luonnehtia paremmin Abecma-valmisteen pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta aikuispotilaille, joilla on uusiutunut ja refraktaarinen multippeli myelooma, kun potilas on saanut vähintään kolmea edeltävää hoitoa, jotka ovat sisältäneet immunomodulaatiivista ainetta, proteasomin estäjää ja anti-CD38-vasta-ainetta ja kun potilaan sairaus on edennyt viimeisimmän hoidon aikana, myyntiluvan haltijan on tehtävä rekisteristä saatavaan aineistoon perustuva prospektiivinen tutkimus ja toimitettava sen tulokset sovitun protokollan mukaisesti.	Väliraportit on toimitettava riskienhallintasuunnitelman mukaisesti. Tutkimustulosten loppuraportti: Vuoden 2043 ensimmäinen vuosineljännes

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Abecma-valmisteen tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi aikuispotilaille, joilla on uusiutunut ja refraktaarinen multippeli myelooma ja jotka ovat saanut vähintään kolmea edeltävää hoitoa, myyntiluvan haltija lähettää tulokset vaiheen 3 tutkimuksesta KarMMA-3 (MM-003), jossa verrataan Abecma-valmisteen tehoa ja turvallisuutta tavanomaisiin hoitoihin tutkimushenkilöillä, joilla on uusiutunut ja refraktaarinen multippeli myelooma.	Tammikuu 2024

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (KOTELO)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abecma 260–500 x 10⁶ solua infuusionesteessä, dispersio
idekabtageenivikleuseeli (CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologiset ihmisen T-solut, jotka on geenimuunneltu *ex vivo* B-solujen maturaatioantigeenia (BCMA) tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodaavan lentivirusvektorin (LVV) avulla.

Sisältää 260–500 x 10⁶ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: CryoStor CS10, natriumkloridi, natriumglukonaatti, natriumasetatitrihydraatti, kaliumkloridi, magnesiumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio

10–30 ml/pussi

30–70 ml/pussi

55–100 ml/pussi

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ei saa säteilyttää.

Laskimoon.

Sekoita pussin sisältöä varovasti sulatuksen aikana.

Leukosyyttejä poistavaa suodatinta EI SAA käyttää.

SEIS! Varmista potilaan henkilöllisyys.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä pakastettuna nestetyypen höyryfaasissa (≤ -130 °C).

Älä sulata tuotetta ennen kuin juuri ennen käyttöä.

Ei saa pakastaa uudelleen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää geenimuunneltuja ihmisen verisoluja.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1539/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

SEC:

Etunimi:

Sukunimi:

Potilaan syntymäaika:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lot:

Pussin tunniste:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET**

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT

INFUUSIOPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abecma 260–500 x 10⁶ solua infuusionesteessä, dispersio
idekabtageenivikleuseeli (CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologiset ihmisen T-solut, jotka on geenimuunneltu *ex vivo* B-solujen maturaatioantigeenia (BCMA) tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodaavan lentivirusvektorin (LVV) avulla.

Sisältää 260–500 x 10⁶ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: CryoStor CS10, natriumkloridi, natriumglukonaatti, natriumasetaattitrihydraatti, kaliumkloridi, magnesiumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio

10–30 ml/pussi

30–70 ml/pussi

55–100 ml/pussi

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ei saa säteilyttää.

Laskimoon.

Sekoita pussin sisältöä varovasti sulatuksen aikana.

Leukosyyttejä poistavaa suodatinta EI SAA käyttää.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä pakastettuna nestetyypen höyryfaasissa (≤ -130 °C).

Älä sulata tuotetta ennen kuin juuri ennen käyttöä.

Ei saa pakastaa uudelleen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää geenimuunneltuja ihmisen verisoluja.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1539/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Etunimi:

Sukunimi:

Potilaan syntymäaika:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lot:

Pussin tunniste:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

RfIC-SERTIFIKAATISSA (RELEASE FOR INFUSION CERTIFICATE), JOKA ON MUKANA KULLEKIN POTILAALLE TOIMITETTAVASSA ERÄSSÄ, ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abecma 260–500 x 10⁶ solua infuusionesteessä, dispersio
idekabtageenivikleuseeli (CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologiset ihmisen T-solut, jotka on geenimuunneltu *ex vivo* B-solujen maturaatioantigeenia (BCMA) tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodaavan lentivirusvektorin (LVV) avulla.

3. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ JA LÄÄKEVALMISTEEN ANNOS

Pussin tunniste antoa varten	Todellinen täyttötilavuus (ml)*	CAR-positiivisten elinkykyisten T-solujen määrä per pussi
Pussin tunniste:		
Pussin tunniste: <input type="checkbox"/> N/A		
Pussin tunniste: <input type="checkbox"/> N/A		
Pussin tunniste: <input type="checkbox"/> N/A		
Pussin tunniste: <input type="checkbox"/> N/A		
Pussin tunniste: <input type="checkbox"/> N/A		
Pussin tunniste: <input type="checkbox"/> N/A		
Pussin tunniste: <input type="checkbox"/> N/A		
Antoa varten tarvittavien pussien määrä yhteensä	Annoksen tilavuus yhteensä	Annos (CAR-positiivisten elinkykyisten T-solujen määrä yhteensä)

*Todellinen tilavuus tarkoittaa kuhunkin pussiin täytetyn lääkkeen tilavuutta, eikä se ole välttämättä sama kuin lääkkeen pussin etiketissä ilmoitettu tavoitetilavuus.

4. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

5. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

SÄILYTÄ TÄMÄ ASIAKIRJA JA PIDÄ SE SAATAVILLA, KUN VALMISTELET ABECMA-VALMISTEEN ANTOA.

Vain autologiseen käyttöön.

6. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei oleellinen.

7. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ JA MUUT ERÄKOHTAISET TIEDOT

Valmistetta ja annosta koskevat tiedot

Valmistaja:	
Valmistuspäivämäärä:	
Viimeinen käyttöpäivämäärä:	
Solujen elävyyden prosenttiosuus:	

8. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää geenimuunneltuja ihmisen verisoluja.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

9. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Potilastiedot

Etnimi:		Sukunimi:	
Syntymäaika:		Eränumero:	
JOIN:		Maa:	
APH ID/DIN:			
SEC:			

10. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITEBristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanti**11. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1539/001

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Abecma 260–500 x 10⁶ solua infuusionesteessä, dispersio idekabtageenivikleuseeli (CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle potilaskortin. Lue se huolellisesti ja noudata siinä annettuja ohjeita.
- Näytä aina potilaskortti lääkärille tai sairaanhoitajalle käydessäsi vastaanotolla tai sairaalassa.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Abecma on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Abecma-valmistetta
3. Miten Abecma-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Abecma-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Abecma on ja mihin sitä käytetään

Mitä Abecma on

Abecma on lääke, jota kutsutaan geenimuunnelluksi soluhoidoksi. Lääkkeen vaikuttava aine on idekabtageenivikleuseeli, joka valmistetaan sinun omista valkosoluistasi, joita kutsutaan T-soluiksi.

Mihin Abecma-valmistetta käytetään

Abecma-valmistetta käytetään hoitamaan aikuisia, joilla on multippeli myeloomaksi kutsuttu luuydinsyöpä.

Abecma-valmistetta annetaan, jos aiemmat syöpähoidot eivät ole tehonneet tai jos syöpä on tullut takaisin.

Miten Abecma toimii

Verestäsi kerätään valkosoluja, joita muunnellaan geneettisesti niin, että ne voivat kohdentua elimistösi oleviin myeloomasoluihin.

Kun Abecma annetaan infuusiona vereesi, muunnellut valkosolut tappavat myeloomasoluja.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Abecma-valmistetta

Sinulle ei pidä antaa Abecma-valmistetta

- jos olet allerginen tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos arvelet, että olet allerginen jollekin niistä, käänny lääkärin puoleen.
- jos olet allerginen jollekin lymfosyyttejä poistavassa solunsalpaajahoidossa käytettyjen lääkkeiden sisältämistä aineista. Lymfosyyttejä poistava solunsalpaajahoido valmistelee elimistösi Abecma-hoitoa varten.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen kuin sinulle annetaan Abecma-valmistetta, sinun on kerrottava lääkärille, jos

- sinulla on keuhko- tai sydänongelmia
- sinulla on matala verenpaine
- sinulle on tehty kantasolusiirto viimeisten 4 kuukauden aikana
- sinulla on käänteisihyljintäsairauden merkkejä tai oireita. Se ilmenee, kun siirretyt solut hyökkäävät kehoasi vastaan aiheuttaen oireita, kuten ihottumaa, pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja verisiä ulosteita
- sinulla on jokin tulehdus. Tulehdus hoidetaan ennen kuin sinulle annetaan Abecma-valmistetta.
- huomaat merkkejä syöpäsi pahenemisesta. Myeloomassa tähän saattaa liittyä kuumetta, heikkouden tunnetta, luukipua ja selittämätöntä painon laskua
- sinulla on ollut sytomegalovirus (CMV) -infektio, hepatiitti B tai C tai ihmisen immuunikatovirus (HIV) -infektio
- sinulle on annettu rokotus viimeisten 6 viikon aikana, tai jos suunnittelet rokotuksen ottamista seuraavien muutaman kuukauden kuluessa.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma siitä), keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin sinulle annetaan Abecma-valmistetta.

Kokeet ja tutkimukset

Ennen kuin sinulle annetaan Abecma-valmistetta, lääkäri:

- tarkistaa keuhkosi, sydämesi ja verenpaineesi
- etsii tulehduksen merkkejä: kaikki tulehdukset hoidetaan, ennen kuin sinulle annetaan Abecma-valmistetta
- tarkistaa, onko syöpäsi pahenemassa
- tekee tutkimukset sytomegalovirusinfektion, hepatiitti B:n, hepatiitti C:n tai HIV-infektion varalta.

Abecma-valmisteen annon jälkeen

- On vakavia haittavaikutuksia, joista sinun on kerrottava lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi; saatat joutua saamaan välitöntä hoitoa. Ks. ”Vakavat haittavaikutukset” kohdassa 4.
- Lääkäri tarkistaa säännöllisesti verisolujesi määrän, koska verisolujen määrä saattaa vähentyä.
- Pysyttele sen hoitolaitoksen läheisyydessä, jossa sinulle annettiin Abecma-hoitoa, ainakin neljän viikon ajan. Ks. kohdat 3 ja 4.
- Älä luovuta verta, elimiä, kudoksia äläkä soluja siirteitä varten.

Lapset ja nuoret

Abecma-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Abecma

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Lääkkeet, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmääsi

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, ennen kuin sinulle annetaan Abecma-valmistetta, jos otat jotain immuunijärjestelmääsi heikentävää lääkettä, kuten kortikosteroideja. Tämä on tärkeää, koska nämä lääkkeet saattavat häiritä Abecma-valmisteen vaikutusta.

Katso kohdasta 3 lisätietoja lääkkeistä, joita sinulle annetaan ennen Abecma-valmisteen antamista.

Rokotukset

Sinulle ei saa antaa eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita

- niiden 6 viikon aikana, jotka edeltävät sinulle annettavaa lyhyttä solunsalpaajahoitojaksoa (lymfosyyttejä poistava solunsalpaajahoito). Tämä hoito valmistee kehoasi Abecma-soluja varten.

- Abecma-hoidon aikana
- hoidon jälkeen, kun immuunijärjestelmä on toipumassa.

Keskustele lääkärin kanssa, jos tarvitset rokotuksia.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Tämä johtuu siitä, että Abecma-valmisteeseen vaikutuksia raskaana oleviin tai imettäviin naisiin ei tunneta. Lääke voi vahingoittaa syntymätöntä tai imetettävää lastasi.

- Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana Abecma-hoidon jälkeen, keskustele välittömästi lääkärin kanssa.
- Sinulle tehdään raskaustesti ennen hoidon aloittamista. Abecma-hoitoa saa antaa vain, mikäli tulokset osoittavat, että et ole raskaana.

Keskustele raskaudesta lääkärin kanssa, jos olet saanut Abecma-hoitoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja, käytä koneita äläkä osallistu aktiviteetteihin, joissa vaaditaan hyvää vireystilaa, ainakaan 8 viikkoon hoidon jälkeen tai kunnes lääkäri kertoo sinulle, että olet toipunut täysin. Abecma saattaa saada sinut tuntemaan itsesi uneliaaksi tai aiheuttaa sekavuutta tai kouristuskohtauksia (epileptisiä kohtauksia).

Abecma sisältää natriumia, kaliumia ja dimetyylisulfoksidia (DMSO)

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 752 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per annos. Tämä vastaa 37,6 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia korkeintaan 274 mg per annos. Potilaiden, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai ruokavalion kaliumrajoitus, on otettava tämä huomioon.

Jo et ole altistunut DMSO:lle aikaisemmin, sinua on seurattava tarkasti infuusion antamisen ensimmäisten minuuttien aikana.

3. Miten Abecma-valmistetta annetaan

Veren luovuttaminen, niin että Abecma-valmistetta voidaan valmistaa valkosoluistasi

- Lääkäri ottaa sinulta laskimosta katettrin (pienen letkun) kautta verta. Verestäsi erotetaan osa valkosoluista, ja loput verestä palautetaan elimistöösi. Prosessia kutsutaan leukafereesiksi, ja siihen saattaa kulua 3–6 tuntia. Se saatetaan joutua toistamaan.
- Valkosolusi pakastetaan ja lähetetään Abecma-valmisteeseen valmistamista varten.

Muut lääkkeet, joita sinulle annetaan ennen Abecma-hoitoa

- Sinulle annetaan lyhyt jakso solunsalpaajahoitoa muutamaa päivää ennen kuin sinulle annetaan Abecma-valmistetta. Tämän tarkoituksena on poistaa elimistösi valkosolut.
- Hieman ennen Abecma-valmisteeseen antamista sinulle annetaan parasetamolia ja antihistamiinia. Näin vähennetään infuusioreaktioiden ja kuumeen riskiä.

Miten Abecma-valmiste annetaan

- Lääkäri tarkistaa, että Abecma on valmistettu sinun omasta verestäsi tarkistamalla, että potilaan tunnistetiedot lääkkeen etiketissä vastaavat sinun tietojasi.
- Abecma annetaan infuusiotippana letkun läpi laskimoon.

Kun Abecma on annettu

- Pysyttele sen hoitolaitoksen läheisyydessä, jossa sinua on hoidettu Abecma-valmisteella, vähintään 4 viikon ajan.

- Sinua saatetaan tarkkailla päivittäin hoitolaitoksessa ainakin 10 päivän ajan, jotta voidaan tarkistaa, toimiiko hoito, ja auttaa sinua, jos sinulla on haittavaikutuksia. Ks. kohdat 2 ja 4.
- Älä luovuta verta, elimiä, kudoksia äläkä soluja siirteitä varten.

Jos sinulta jää käynti väliin

Soita lääkärille tai hoitolaitokseen mahdollisimman pian uuden ajan varaamiseksi.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro lääkärille välittömästi, jos saat jonkin seuraavista haittavaikutuksista Abecma-valmisteen saamisen jälkeen. Ne ilmaantuvat tavallisesti ensimmäisten 8 viikon aikana infuusion jälkeen, mutta voivat ilmaantua myöhemminkin:

- kuume, vilunväristykset, hengitysvaikeudet, huimaus tai pyöräytyminen, pahoinvointi, päänsärky, nopea syke, matala verenpaine tai uupumus – nämä saattavat olla oireita sytokiini-oireyhtymästä (CRS), joka on vakava, mahdollisesti kuolemaan johtava tila
- sekavuus, muistivaikeudet, puhumisvaikeudet tai hidas puhe, vaikeus ymmärtää puhetta, tasapainon tai koordinaation menettäminen, hämmennys, alentunut vireystila (alentunut tajunnantaso) tai liika unisuus, tajunnan menettäminen, hourailu, kouristuskohtaukset (epileptiset kohtaukset), vapina tai heikkous yhdessä liikekyvyn menettämisen kanssa toisella puolella kehoa
- tulehduksen merkkejä, joita saattavat olla muun muassa kuume, vilunväreet tai vapina, yskä, hengenahdistus, nopea hengitys ja nopea syke
- erittäin väsynyt olo tai heikotus tai hengenahdistus, jotka saattavat olla merkkejä punasolujen pienestä määrästä (anemiasta)
- verenvuoto tai mustelmien muodostuminen helposti ilman syytä, myös nenäverenvuodot tai verenvuoto suusta tai suolistosta; nämä saattavat olla merkkejä matalasta verihiutaletasosta veressäsi.

Kerro lääkärille välittömästi, jos saat mitään yllä mainituista haittavaikutuksista, sillä saatat tarvita välitöntä lääketieteellistä hoitoa.

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Hyvin yleiset: saattaa esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä

- energian puute
- korkea verenpaine
- vähentynyt ruokahalu
- ummetus
- turvonneet nilkat, käsivarret, jalat ja kasvot
- nivelkipu
- valkosolujen pieni määrä (neutrofiilit, leukosyytit ja lymfosyytit), mikä saattaa lisätä tulehduksen riskiä
- tulehdukset, mukaan lukien keuhkokuume, tai tulehdukset hengitysteissä, suussa, ihossa, virtsateissä tai veressä; ne voivat olla bakteerien, virusten tai sienien aiheuttamia
- laboratoriotesteissä havaitaan vähentynyt määrä vasta-aineita nimeltä immunoglobuliinit (hypogammaglobulinemia), jotka ovat tärkeitä tulehdusten torjunnassa
- laboratoriotesteissä havaitaan vähentynyt määrä kalsiumia, natriumia, magnesiumia, kaliumia, fosfaattia tai albumiinia; tämä saattaa aiheuttaa uupumusta, lihasteikkoutta tai krappeja tai epäsäännöllistä sykettä

- laboratoriotutkimuksissa havaitaan suurentunut määrä maksaentsyymejä (epänormaalit maksan toimintakokeet); tai suurentunut määrä C-reaktiivista proteiinia veressä, mikä saattaa olla merkki tulehduksesta.

Yleiset: saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

- vakava tulehdus, joka johtuu immuunijärjestelmäsi aktivoitumisesta; tämä saattaisi aiheuttaa suurta vahinkoa kehossasi
- nukkumisvaikeudet
- lihaskipu
- epänormaalit kehon liikkeet tai koordinaation puute
- sydämen epätasainen tai epäsäännöllinen syke
- nestettä keuhkoissa
- matala happitaso veressä, mikä saattaa aiheuttaa hengenahdistusta, sekavuutta tai uneliaisuutta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Abecma-valmisteen säilyttäminen

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain lääkäreille.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelon etiketissä ja infuusiopussin etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Säilytä ja kuljeta pakastettuna nestetyypen höyryfaasissa ($\leq -130\text{ °C}$). Älä sulata tuotetta ennen kuin juuri ennen käyttöä. Ei saa pakastaa uudelleen.

Älä käytä tätä lääkettä, jos infuusiopussi on vahingoittunut tai vuotaa.

Tämä lääke sisältää geenimuunneltuja ihmisen verisoluja. Käyttämättömän lääkevalmisteen tai jätteen käsittelyssä on noudatettava paikallisia ohjeita ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelystä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Abecma sisältää

- Vaikuttava aine on idekabtageenivikleuseeli. Yhdessä Abecma-infuusiopussissa on eräkohtainen pitoisuus idekabtageenivikleuseelisoludispersiota. Soludispersio koostuu autologisista T-soluista, jotka on geneettisesti muunneltu ilmentämään kimeeristä anti-BCMA-antigeenireseptoria (CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut). Yhdessä tai useammassa infuusiopussissa on yhteensä $260\text{--}500 \times 10^6$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua.
- Muut aineet (apuaineet) ovat CryoStor CS10, natriumkloridi, natriumglukonaatti, natriumasetaattitrihydraatti, kaliumkloridi, magnesiumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso ”Abecma sisältää natriumia, kaliumia ja dimetyylisulfoksidia (DMSO)” kohdasta 2.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Abecma on väritön soludispersio infuusiota varten. Se toimitetaan yhdessä tai useammassa infuusiopussissa, jotka on yksittäispakattu metallikoteloihin. Yhdessä pussissa on 10–100 ml soludispersiota.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

On tärkeää, että luet tätä toimenpidettä koskevan sisällön kokonaan ennen Abecma-valmisteen antamista.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

- Abecma on kuljetettava hoitokeskuksen sisällä suljetuissa, hajoamattomissa, vuotamattomissa säiliöissä.
- Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Abecma-valmistetta käsittelevien terveydenhuoltoalan ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä suojakäsineitä ja -laseja) mahdollisten tartuntatautien välttämiseksi.

Valmistelu ennen antoa

- Ennen Abecma-infuusion antamista on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Abecma-kotelon/-koteloiden, infuusiopussin/-pussien ja RfIC-sertifikaatin (release for infusion certificate) potilastunnisteita.
- Abecma-infuusiopussia ei saa poistaa kotelosta, jos potilaskohtaisen etiketin tiedot eivät vastaa sen potilaan tietoja, jolle hoito on tarkoitus antaa. On otettava välittömästi yhteyttä yritykseen, jos etikettien ja potilastunnusten välillä on eroja.
- Jos hoitoa varten on vastaanotettu useampi kuin yksi infuusiopussi, sulata infuusiopussit yksi kerrallaan. Abecma-valmisteen sulatuksen ja infuusion ajoitus on koordinoitava. Infuusion aloitusaika on varmistettava etukäteen ja sovitettava sulattamisen kanssa niin, että Abecma on valmis infuusiota varten, kun potilas on valmiina.

Sulattaminen

- Poista Abecma-infuusiopussi kotelosta ja tarkasta ennen valmisteen sulattamista, ettei pussi ole rikkoutunut. Jos pussi vaikuttaa vahingoittuneelta tai vuotavalta, sitä ei saa käyttää infuusion. Se on hävitettävä noudattaen paikallisia ohjeita ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelystä.

- Laita infuusiopussi toisen steriilin pussin sisälle.
- Sulata Abecma noin 37 °C:een lämpötilassa käyttäen hyväksytyä sulatuslaitetta tai vesihaudetta, kunnes infuusiopussissa ei ole enää näkyvästi jäätä. Sekoita pussin sisältöä varovaisesti paakkuuntuneen soluaineksen hajottamiseksi. Jos näkyviä solupaakkuja on jäljellä, jatka pussin sisällön varovaista sekoittamista. Pienten soluainepaakkujen pitäisi hajota varovaisella manuaalisella sekoituksella. Abecma-valmistetta ei saa pestä, sentrifugoida eikä suspensoida uuteen väliaineeseen ennen infuusiota.

Abecma-valmisteen antaminen

- Leukosyyttejä poistavaa suodatinta EI SAA käyttää.
- Abecma-laskimoinfuusion saa antaa vain immuunivajauksesta kärsivien potilaiden hoitoon perehtynyt terveydenhoitoalan ammattilainen, joka on valmistautunut hoitamaan anafylaktista reaktiota.
- Varmista, että tosilitsumabi ja ensiapuvälineet ovat saatavilla ennen infuusion antamista ja toipumisjakson ajan. Jos tosilitsumabia ei poikkeustapauksessa ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön takia, varmista että jokin muu sopiva vaihtoehto sytokiinioreyhtymän hoitamiseksi on saatavilla hoitokeskuksessa tosilitsumabin sijaan.
- Keskuslaskimoyhteyttä voidaan käyttää Abecma-infuusiossa, ja sitä suositellaan potilaille, joiden perifeerisiin suoniin on huono pääsy.
- Varmista, että potilaan henkilöllisyys vastaa Abecma-infuusiopussin potilastunnisteita.
- Esitäytä infuusioletku 9 mg/ml:n (0,9-prosenttisella) natriumkloridi-injektionesteellä ennen infuusiota.
- Anna Abecma-infuusio 1 tunnin kuluessa sulattamisen aloittamisesta. Käytä infuusiossa suurinta painovoiman avulla saavutettavaa mutta siedettyä virtausnopeutta.
- Kun infuusiopussin koko sisältö on infusoitu, huuhtelee laskimolinja samalla infuusionopeudella käyttäen 9 mg/ml:n (0,9-prosenttista) natriumkloridi-injektionestettä. Näin varmistetaan, että potilas on saanut Abecma-pussin koko sisällön.
- Käytä samaa menetelmää kaikkien samalle tunnistetulle potilaalle annettavien lisäpussien infuusiossa.

Abecma-valmisteen hävittäminen

- Käyttämätöntä lääkevalmistetta ja kaikkea materiaalia, joka on ollut kontaktissa Abecma-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on käsiteltävä ja se on hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisenä jätteenä paikallisten ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien ohjeiden mukaisesti.

Vahinkoaltistuminen

- Vahinkoaltistumisen yhteydessä on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat voineet joutua kosketuksiin Abecma-valmisteen kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.